

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

THÈSE

N°

459

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Thérèse GAYET née HALLION

Ancienne Externe des Hôpitaux
Licenciée ès-Sciences

née le 12 mai 1899 à Paris

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LE RÔLE DU FOIE
DANS LE
MÉTABOLISME DU LÉVULOSE
LORS DES ÉPREUVES
DE LÉVULOSÉMIE PROVOQUÉE

Président : M. Léon BINET, Professeur.

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
120, Boul. Saint-Germain - PARIS-VI^e

1940

Année 1940

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Thérèse GAYET née HALLION

Ancienne Externe des Hôpitaux

Licenciée es-Sciences

née le 12 mai 1899 à Paris

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LE RÔLE DU FOIE
DANS LE
MÉTABOLISME DU LÉVULOSE
LORS DES ÉPREUVES
DE LÉVULOSEMIE PROVOQUÉE

Président : M. Léon BINET, Professeur.

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
120, Boul. Saint-Germain - PARIS-VI•

1940

LE DOYEN. TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		PASTEUR- VALLÉRY-RADOT
Pathologie chirurgicale		MONDOR.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....		TIFFENEAU.
Thérapeutique		AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		LEVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée.....		Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		CHIRAY.
Clinique médicale	}	ABRAMI.
		FIESSINGER.
Hygiène et clinique de la première enfance.....		LOEPER.
Clinique des maladies des enfants.....		RATHERY.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....		LEREBOULLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NOBECOURT.
Clinique des maladies du système nerveux		LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies infectieuses		GOUGEROT.
Clinique chirurgicale	}	GUILLAIN.
		LEMIERRE.
Clinique ophtalmologique		CUNEO.
Clinique urologique		GOSSET.
Clinique d'accouchements	}	GREGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique gynécologique		VELTER.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....		CHEVASSU.
Clinique thérapeutique médicale		COUVELAIRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		JEANNIN.
Clinique thérapeutique chirurgicale		LEVY-SOLAL.
Clinique propédeutique		MOCQUOT.
Clinique de la Tuberculose		OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....		HARVIER.
Clinique de cardiologie		LEMAITRE.
Clinique de neuro-chirurgie		Pierre DUVAL.
Assistance Médico-sociale		M. VILLARET.
Professeurs sans chaire	}	TROISIER.
		MATHIEU.
		LAUBRY.
		Clovis VINCENT
		N...
		HAZARD.
		MULON.
		OLIVIER.
		SANNIÈ.
		VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER ..	Chimie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER.	Anatomie.	M ^{lle} J. LEVY...	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie	MOLLARET ...	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DESGREZ (H.).	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT-	
DIGONNET ...	Obstétrique.	DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RENARD	Ophtalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	RICHET	Physiologie.
FUNCK - BREN-		SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TANO	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER-		TURPIN	Pathologie médicale.
VILLARS	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN ...	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER ..	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER..		de GAUDART	
DONZELOT ...		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET.	
LAROCHE (G.).		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE

DE MON MARI

le Docteur René GAYET

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur du Laboratoire de Physiologie pathologique
de l'École des Hautes Études

*dont j'eus le bonheur d'être la compagne et la collaboratrice
à l'hôpital et au laboratoire comme au foyer et dont la
générosité du cœur et le rayonnement de l'esprit éclairent
ma voie.*

DE MON PÈRE

le Docteur Louis HALLION

Membre de l'Académie de Médecine
Ancien Professeur Suppléant au Collège de France
Ancien Directeur du Laboratoire de Physiologie
pathologique de l'École des Hautes Études

*qui, le premier, m'initia aux recherches de laboratoire et
me fit bénéficier de sa grande culture et de son intelligente
bonté.*

DE MA MÈRE

A MES FILS

A MES FILLES

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

*qui m'ont témoigné tant d'émouvante sympathie et m'ont
encouragée à la reprise d'une activité scientifique.*

A M. Louis CUNY

Chef des Travaux du Laboratoire de Physiologie
pathologique de l'École des Hautes Études

A Mlle Denise QUIVY

Assistante à ce Laboratoire

*qui sont pour moi les plus précieux des collaborateurs et
des amis et m'ont fait bénéficier de leur expérience et de
leurs conseils dans l'élaboration de cette thèse.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur Léon BINET

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

*qui a bien voulu me faire l'honneur et l'amitié d'accepter
la présidence de cette thèse, en hommage de gratitude et
de reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage : 1918-1920

Hôpital Saint-Antoine M. le Professeur CHAUFFARD (*in memoriam*).
Hôpital Beaujon M. le Professeur CARNOT.
— — M. le Professeur HARVIER.
Hôpital Lariboisière M. le Professeur CUNÉO.

Externat : 1920-1924

Hôpital Beaujon M. le Docteur SOULIGOUX (*in memoriam*).
Hôpital de la Pitié M. le Docteur ENRIQUEZ (*in memoriam*).
Hôpital Saint-Louis M. le Docteur Jules RENAULT.
Hôpital Necker M. le Professeur RENON (*in memoriam*).
— — M. le Docteur TIXIER.
— — M. le Professeur TROISIER.
Hôpital Beaujon M. le Professeur ACHARD.

INTRODUCTION

L'importance du rôle dévolu au foie dans le métabolisme des glucides est si manifeste qu'on ne saurait s'étonner du nombre de travaux consacrés à l'exploration fonctionnelle de cet organe par surcharge glucidique. Sans doute, les autres fonctions qu'il assume ont-elles été presque toutes pareillement considérées, mais il semble bien que les médecins aient accordé un intérêt particulier aux épreuves qui font appel à l'un des trois hexoses classiques : glucose, lévulose ou galactose. Compte tenu des multiples recherches effectuées depuis Claude Bernard sur la formation et la destruction du glycogène hépatique, l'idée d'utiliser le premier de ces sucres devait se présenter tout d'abord à l'esprit et conduire, d'après une appréciation souvent exprimée, au plus mauvais choix possible, les épreuves au glucose prêtant à maintes critiques dont les principales se réfèrent à l'intervention des tissus musculaires et à celle de l'insuline. Laissant de côté, pour y revenir dans un instant, les modes d'exploration qui comportent l'emploi de lévulose, nous noterons qu'en France l'épreuve de galactosurie provoquée a acquis droit de cité, surtout depuis les travaux de N. Fiessinger et de ses élèves (34), (35), (32), (103).

Quant au lévulose, les mêmes travaux ont contribué à le discréditer, en tant que glucide utilisable pour l'exploration fonctionnelle du foie, alors que la littérature médicale de langue allemande et anglaise est remarquablement riche en publications le concernant. La seule énumération de leurs auteurs, avec l'énoncé des opinions qui furent émises, serait

fort longue et présentement hors de propos ; en effet, nous n'avons envisagé pour notre part, et d'un point de vue purement physiologique, que l'une des étapes discernables dans le métabolisme de ce sucre, avec l'intention d'effectuer, sur les épreuves qui le mettent en œuvre, des recherches ultérieures d'ordre clinique. Il convient néanmoins de dégager les trois modalités successives du test de tolérance au lévulose, depuis que Strauss (102) l'a préconisé en 1900, car c'est au dernier groupe de ces travaux que se rattachent nos expériences, en raison du protocole adopté.

Le premier stade à distinguer peut être dit de la **lévulosurie**, le degré de tolérance étant apprécié en étudiant l'élimination urinaire du lévulose, ou du moins d'un sucre réducteur, après ingestion d'une quantité déterminée de glucide.

Cette façon de procéder étant passible de diverses objections, une seconde étape fut inaugurée par Schirokauer (90) en 1913 ; à l'examen de l'urine on substitua celui du sang, le mode d'administration du lévulose demeurant inchangé, en suivant les variations de la **glycémie**, ce vocable que nous devons souvent reproduire étant pris dans son acception courante et correspondant en fait à ce que l'on a appelé « la glucidémie totale immédiatement réductrice ». Il pouvait encore être adressé à une telle méthode de sérieuses critiques ; à celles qui avaient déjà visé les épreuves de glycosurie et d'hyperglycémie provoquées pour le dépistage des troubles hépatiques s'ajoutaient en effet plusieurs autres objections, concernant l'ampleur des modifications de la glycémie après administration de lévulose, la part que celui-ci y prend, l'hypoglycémie qu'il peut susciter, l'influence du taux initial de la glycémie, etc... Il était donc désirable que le lévulose lui-même fût dosé dans le sang, toujours après ingestion.

L'élaboration de techniques appropriées a conduit plus récemment aux tests d'**hyperlévulosémie provoquée**. A ce troisième type d'épreuves de tolérance appartiennent les méthodes proposées en France par R. Rivoire, R. Gayet, A. Bermond et F. Moreau (84), (72), et qui avaient déjà fait à l'étranger l'objet d'études cliniques et expérimentales [Isaac (54), v. Crefeld (26), Scott (91), Steinitz (98), Stewart, Scarborough et Davidson (100), (101)].

Tandis que Rivoire et ses élèves appliquaient à la clinique le test d'hyperlévulosémie provoquée, nous nous sommes attaché, en pratiquant également des mesures de lévulosémie, à poursuivre des recherches expérimentales (1), entreprises avec R. Gayet et D. Quivy, sur la part attribuable au foie dans le métabolisme du lévulose lorsqu'on détermine au moyen de celui-ci une surcharge glucidique. Quoique cette question, évidemment capitale pour l'étude que nous projetons des tests cliniques de tolérance, ait fait l'objet de travaux assez nombreux, nous l'avons abordée à notre tour en nous demandant si les conclusions déjà formulées seraient ou non corroborées par la mise en œuvre de protocoles différant en quelque point (mode d'administration du lévulose, espèce animale, mode d'intervention sur le foie, établissement de la courbe de lévulosémie) de ceux qui furent antérieurement suivis.

Après quelques expériences comportant l'introduction de lévulose dans l'estomac, puis son injection dans une arse intestinale, la voie intra-veineuse a été davantage utilisée, l'évolution de la lévulosémie étant enregistrée, comparativement avec celle que l'on notait chez des chiens témoins, chez des sujets dont le foie avait été lésé par l'injection d'hydrazine ou par la ligature des artères hépatiques, ou encore exclu par anastomose porto-rénale.

Nous ferons précéder notre exposé d'un rappel des résultats obtenus par d'autres expérimentateurs ayant étudié le même problème, et de remarques sur l'intervention possible, lors de telles recherches, de quelques facteurs extra-hépatiques.

(1) Travail du Laboratoire de Physiologie pathologique de l'Ecole des Hautes Etudes.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ANTÉRIEURES SUR LE RÔLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME DU LÉVULOSE

Quoique bon nombre de ces recherches s'apparentent aux nôtres par l'administration d'une quantité connue de glucide, suivie de l'examen de l'urine ou du sang pour juger de l'élimination ou de la persistance dans la circulation générale du lévulose non métabolisé, nous ne les mentionnerons pas ici tout d'abord. Ce premier rang semble devoir être logiquement attribué aux travaux portant sur la glycogénogenèse hépatique à partir du lévulose. En effet, c'est surtout comme organe préposé, de façon non exclusive mais fort importante, à la glycogénogenèse et à la glycogénolyse que le foie contribue à régler le métabolisme d'un glucide quelconque.

Dans les recherches que nous rassemblerons en un second groupe, et auxquelles les nôtres se rattachent, des épreuves de tolérance furent réalisées chez des animaux d'espèces diverses, le rôle du foie étant apprécié en notant les conséquences de son ablation, ou de son exclusion circulatoire, ou de son altération par des substances toxiques.

Nous évoquerons enfin quelques travaux à distraire, pour la clarté de cet exposé, des deux rubriques précédentes. Nous distinguerons ceux dont les auteurs ont considéré l'intervention du foie, d'une part dans la transformation directe du lévulose en glucose, d'autre part dans la synthèse du glycogène à partir de l'acide lactique provenant du lévulose et, inversement, dans l'oxydation du lévulose en acide lactique.

I. — RECHERCHES SUR LA GLYCOGENOGENESE HEPATIQUE
DU LEVULOSE

Concernant l'accumulation de glycogène dans le foie des sujets normaux, la plus ancienne publication à mentionner semble être celle de Voit (109) en 1891, qui la signala chez des coqs ayant ingéré du lévulose, et chez des lapins ayant reçu le glucide en injections sous-cutanées. Une observation semblable fut faite par Ishimori (55) sur le lapin, après des injections intra-veineuses de lévulose, le pouvoir glycogéno-formateur de celui-ci se montrant analogue à celui du glucose. A cette notion d'équivalence fit place celle d'une supériorité, en conclusion des travaux de Cori et Cori (17), (19), (21), sur la glycogénogenèse consécutive chez le rat à l'ingestion de différents hexoses. Si l'on tient compte de la vitesse de l'absorption intestinale, qui est deux fois moindre pour le lévulose que pour le glucose, on est conduit à attribuer au premier un pouvoir glycogéno-formateur très nettement supérieur à celui du second, quoique la valeur de la glycémie, qui conditionne pour une part la glycogénogenèse, soit moins élevée chez les rats après ingestion qu'après injection de lévulose. Un pouvoir glycogéno-formateur plus marqué fut également retrouvé par Bertram (4) chez le chien normal pour le lévulose administré per os et par Cassmann (41) chez le chien ayant reçu des injections de phosphore.

Enfin, Fletcher et Waters (37) ont constaté aussi chez le rat, les deux glucides étant pareillement ingérés, que la glycogénogenèse était un peu plus forte avec le lévulose qu'avec le glucose et ont émis diverses hypothèses pour expliquer ce résultat.

Alors que ces expérimentateurs ont effectué des dosages de glycogène dans le foie d'animaux n'ayant subi aucune intervention préalable, il en fut autrement dans les recherches devenues classiques de Minkowski (71).

C'est après avoir privé des chiens de leur pancréas, dépouillant ainsi leur foie de sa réserve de glycogène, qu'il put observer une reconstitution de cette réserve lorsque les animaux absorbaient du lévulose, tandis que l'ingestion de glucose restait sans effet. Kosterlitz (57) répéta ces expériences.

La même année (1909), deux études furent publiées : celle de Neubauer (74) qui, soumettant le lapin à une intoxication phosphorée, nota que le foie conservait passagèrement son pouvoir glycogénopexique à l'égard du lévulose, et celle plus étendue de Hohlweg (50). Des dosages de glycogène dans le foie de lapins ayant ingéré du lévulose permirent à cet auteur d'observer que les animaux dont le foie avait été lésé soit par la ligature préalable du canal cholédoque, soit par intoxication à l'aide de toluyène-diamine, de phosphore, de chloroforme plus huile de paraffine pour retarder l'absorption [méthode de N. Fiessinger (33)], présentaient, par rapport aux témoins, une diminution nette du glycogène hépatique.

Dans cette rubrique doivent figurer quelques travaux ayant comporté des perfusions de foie isolé avec un liquide renfermant du lévulose, et des dosages du glycogène. En procédant ainsi et en opérant sur le foie en survie du lapin ou du chien, Barrenscheen (2) a attribué au lévulose et au glucose un même pouvoir glycogéno-formateur. Ce dernier glucide avait été jugé plus actif à cet égard par Grube (46) qui perfusait le foie du crapaud.

II. — REALISATION, CHEZ L'ANIMAL, D'EPREUVES DE TOLERANCE AU LEVULOSE

Afin d'apprécier par de telles épreuves le rôle du foie, certains expérimentateurs ont pratiqué l'hépatéctomie, d'autres ont partiellement exclu l'organe par anastomose porto-cave, d'autres enfin l'ont lésé avec des substances hépatotoxiques.

L'expérience la plus ancienne d'hépatéctomie effectuée dans ce but est aussi la plus connue, car elle a constitué le point de départ de la longue série, inaugurée par Strauss (102), des tests cliniques de tolérance au lévulose. Elle est due à Sachs (89) qui observa le passage du lévulose dans l'urine chez la grenouille hépatéctomisée ayant reçu le glucose en injection sous-cutanée, alors que la tolérance au glucose et au galactose n'était pas modifiée. Chez les chiens hépatéctomisés par Mann et Bollman (69), au cours de travaux dont nous aurons à reparler, la courbe de lévulosémie,

après une injection intra-veineuse de lévulose, redevenait normale un peu moins vite seulement que chez les animaux témoins.

C'est à la méthode de l'anastomose porto-cave (fistule d'Eck) qu'a eu recours Jacobsen (56). La tolérance des chiens au lévulose ingéré, et dont cet auteur jugeait par l'examen de l'urine, a été considérablement réduite ; ainsi étaient confirmés les résultats antérieurs de de Filippi (36).

L'emploi de substances hépatotoxiques étant plus aisé que ces procédés chirurgicaux, et pouvant fournir des résultats plus légitimement comparables à ceux que l'on rencontre en clinique, les auteurs que nous allons mentionner y ont eu recours, et ont obtenu des résultats moins constants. Une place intermédiaire est occupée ici par les travaux de Hohlweg (50) qui réalisa chez des lapins des lésions hépatiques par ligature du cholédoque ou par intoxication à la toluylène-diamine, au chloroforme, au phosphore. En même temps que la teneur du foie en glycogène, la tolérance au lévulose fut trouvée diminuée.

Le chloroforme, le phosphore et l'hydrazine ont été utilisés par Bodansky (5); (6) chez le chien, le degré de tolérance après ingestion de lévulose étant apprécié en dosant la glycémie. Les modifications histologiques ainsi provoquées s'accompagnèrent régulièrement d'une hyperglycémie notable, se produisant dès la première heure, et témoignant d'une tolérance inférieure à celle du chien normal.

Lamson et Wing (59) se sont attachés à vérifier ces constatations en substituant au chloroforme le tétrachlorure de carbone. Après des intoxications chroniques pratiquées chez le chien, et quoique le foie se soit montré lésé, la tolérance au lévulose ingéré demeura normale ; par contre elle fut franchement, mais temporairement, abaissée chez un animal soumis à une intoxication plus profonde. Ces auteurs suivaient également les variations de la glycémie.

Chez un lapin, Staub (94) a noté une limite d'assimilation du lévulose très réduite, dans les jours qui suivaient l'ingestion de chloranil (tétrachloroquinone).

Le perfectionnement que nous avons déjà signalé, et qui consiste à doser dans le sang le lévulose lui-même, fut introduit dans de telles recherches par Corley (25). Tandis

qu'il enregistrait chez le lapin, comme Bodansky chez le chien, de l'hyperglycémie après ingestion de lévulose chez des animaux dont le foie avait été lésé par le chloroforme, le sulfate d'hydrazine ou le phosphore, cet auteur n'a pu déceler que dans un seul cas une lévulosémie légère. A la suite d'injections intra-veineuses du glucide, la présence de lévulose dans le sang n'a été constatée qu'avec une dose massive de poison, susceptible de provoquer une intoxication générale.

Des déterminations de lévulosémie et de glycémie furent pratiquées par Steinitz (97) chez des lapins ingérant du lévulose après avoir subi une intoxication chronique par le chloroforme, l'hydrazine, le camphre ou la cocaïne. L'administration de chloroforme fit croître la lévulosémie comme la glycémie, les injections de sulfate d'hydrazine et de camphre ne modifièrent généralement pas la glycémie, et plus rarement encore la lévulosémie. Quant aux injections de cocaïne (intrapéritonéales), elles laissèrent ces deux courbes inchangées.

A ces expériences concernant la tolérance au glucide peuvent être ajoutées, quoique d'un autre type, celles de Cori et Cori (20). En injectant au rat le lévulose dans une veine mésentérique, ils retrouvèrent la même limite d'utilisation qu'après ingestion, limite nettement supérieure à celle qu'ils enregistraient en effectuant les injections dans la veine fémorale.

III. — CONSTATATION EXPERIMENTALE DE LA TRANSFORMATION PAR LE FOIE DU LEVULOSE EN GLUCOSE

Tandis que, comme on l'a vu, Barrenscheen (2) mettait en évidence, par dosage du glycogène hépatique, la production de cette substance dans le foie en survie du chien, à partir du lévulose ajouté au liquide de perfusion, Isaac (53) caractérisa le glucose dans ce perfusat après la traversée du foie. Cette observation est souvent invoquée par les auteurs qui considèrent l'isomérisation en glucose comme le temps premier et nécessaire du métabolisme du lévulose.

On peut rapprocher de ce travail celui de Cori et Shine (24) montrant qu'in vitro, en présence d'oxygène, le lévulose s'isomérisé en glucose dans des languettes de foie de rats.

IV. — TRAVAUX CONCERNANT CERTAINES RELATIONS,
AVEC INTERVENTION DU FOIE, ENTRE LE LEVULOSE
ET L'ACIDE LACTIQUE

A vrai dire, il s'agit ici, en premier lieu, non d'une constatation dûment faite, mais d'une hypothèse formulée par Fletcher et Waters (37), en tablant sur l'observation de Rose, Giragossintz et Kirstein (87) qu'après ingestion de lévulose, le taux d'acide lactique dans la veine porte du chien augmentait considérablement, tandis qu'il variait peu dans la veine hépatique (1), et sur le travail de Cori et Cori (21) suivant lesquels, chez le rat, cet acide fournit aisément du glycogène hépatique. Fletcher et Waters (37) se sont aussi demandé si ce mécanisme ne jouait pas dans la glycogénogenèse après absorption de lévulose.

Une telle production de glycogène à partir de l'acide lactique est également admise par Wierzuchowski et Sekuracki (120), en conséquence d'un processus « hépatopète » auquel est soumis l'acide lactique passant des muscles dans la circulation générale ou de l'intestin dans le système porte ; ce processus s'exalte lors de l'absorption de lévulose.

D'autre part, Wierzuchowski et ses collaborateurs (116), (118) ont observé que le foie du chien rejette dans la circulation, lors de la transformation des cétohexoses, une grande quantité d'acide lactique [processus « hépatofuge » qui correspondait, dans les expériences de Wierzuchowski et Fiszal (124), au cinquième du lévulose absorbé], la majeure partie du glucide donnant du glycogène ou étant oxydée directement ; cette hyperlactacidémie entraîne des perturbations de l'équilibre acide-base.

(1) Une augmentation de la teneur du sang en acide lactique après administration de lévulose fut enregistrée par d'autres expérimentateurs tels que Lanyi (60), Wierzuchowski et Laniewski (117), Orskov (77).

Ce rappel sommaire des travaux antérieurs suffit à montrer que le foie joue un rôle important, dont il était d'ailleurs licite de préjuger, dans le métabolisme du lévulose, et que ce rôle consiste, pour une grande part, à utiliser le glucide pour la synthèse du glycogène. On pourrait sans doute faire place ici à d'amples développements sur le mécanisme de cette glycogénogenèse, avec ou sans transformation préalable du lévulose en glucose, ou encore en quelque autre substance. Si intéressantes qu'elles puissent être, de telles considérations, auxquelles s'ajouteraient d'autres sur les processus de dégradation du lévulose dans le foie, nous entraîneraient hors de notre sujet, le but poursuivi étant de voir si l'on peut discerner expérimentalement le rôle du foie par l'étude des variations de la lévulosémie. En effet, et de manière assez paradoxale à première vue c'est surtout depuis que l'on pratique le dosage du lévulose dans le sang que l'expérimentation physiologique a fourni des résultats pour le moins peu homogènes, alors qu'au contraire les données cliniques plaident davantage en faveur de ce mode d'investigation.

Même en limitant ainsi le problème, et en recherchant seulement si « l'utilisation » du lévulose par le foie s'effectue dans les diverses conditions réalisées, nous devons nous préoccuper de la possibilité d'une soustraction concomitante, par d'autres tissus ou organes, du lévulose introduit en surcharge dans l'organisme.

CHAPITRE II

INTERVENTION DE FACTEURS EXTRA-HÉPATIQUES DANS LE MÉTABOLISME DU LÉVULOSE

Le lévulose ayant été souvent administré aux animaux par la voie digestive, et celle-ci est presque exclusivement employée chez l'homme pour les tests de tolérance, il convient d'envisager le cas le plus complexe, avec ingestion de glucide et intervention du tractus digestif. Lors de l'administration par une voie parentérale, et on n'a guère employé que la voie intra-veineuse, le lévulose n'aura plus à franchir le stade habituel de l'absorption, les éléments du tractus demeurant toutefois en cause, du fait qu'ils reçoivent le sang de la circulation générale.

1° Estomac.

Comme on le sait, sa traversée par les hexoses ne s'accompagne que d'une absorption presque nulle. Il n'y a donc guère à rappeler ici que les remarques de quelques auteurs tels que Oppel (75) sur les perturbations que des irrégularités de l'évacuation gastrique peuvent introduire dans les essais.

Plus fâcheuses selon nous sont les nausées, avec vomissements, que l'on a souvent reproché au lévulose de provoquer et qui sont évidemment susceptibles de rendre incertaine la quantité de glucide ingéré.

2° Intestin.

Il est bien connu que cet organe, et surtout l'intestin grêle, assure l'absorption des hexoses, qui disparaissent pratiquement avant la fin de l'iléon. Les recherches faites sur cette absorption, et dans lesquelles le cas du lévulose a été considéré, ont permis de dégager diverses notions, en particulier celle de « l'absorption sélective » s'effectuant à une vitesse différente suivant les hexoses, pourvu que l'épithélium bordant soit intact [(Hewitt (49), Heidenhain, cité par Roger (86)]. On notera que, sauf dans les expériences de Burget, Moore et Lloyd (10), le lévulose s'est franchement classé à cet égard après le glucose et le galactose, que la première place soit attribuée au glucose [(Hédon (48), Nagano (73), Hewitt (49)], ou au galactose [(Cori et Cori (15), Wilbrandt et Lastzt (125), Wertheimer (112), Westenbrink (113), Verzar (108)]. Citons aussi l'opinion de Cori (23), contestée par Verzar (108), que l'absorption du lévulose, comme celle des autres glucides, est indépendante de la concentration de la substance dans l'intestin, et aussi l'observation enregistrée par Cori (16) d'une « inhibition mutuelle » des glucides lorsqu'ils sont administrés simultanément ; sans préjuger de l'importance de cette remarque on notera qu'un tel mélange est constitué par le miel, parfois substitué au lévulose pur. Ajoutons, car ce point paraît mériter davantage d'être retenu, que l'absorption des glucides [Cori (22)] dépend, comme celle de bien d'autres substances, de l'état général du sujet.

Qu'une fraction du lévulose, sans préjudice d'une fermentation intestinale, soit oxydée en acide lactique, comme il a été signalé dans le précédent chapitre, ou isomérisée en glucose pendant la traversée de la muqueuse intestinale [phénomène souvent admis, mais contesté par Burget, Moore et Lloyd (11), (12)], ou transformée en esters phosphoriques absorbables, suivant Magee et Reid (66), Wilbrandt et Lastzt (125), Lastzt (61), il ne nous paraît pas contes-

table, du moins lors de l'administration de doses suffisamment élevées, que la majeure partie du glucide parvienne au foie à l'état de lévulose, l'intervention de l'intestin, pendant l'absorption, affectant le taux atteint par le glucide dans la veine porte plutôt que sa constitution stéréochimique.

Ce n'est pas en tant qu'organes digestifs que l'intestin et l'estomac seraient impliqués dans le métabolisme du lévulose, d'après les travaux de Bollman et Mann. A leur origine figurent les expériences de Mann (68). Ayant pratiqué l'ablation du foie chez divers animaux (oie, canard, grenouille, poisson, tortue), cet auteur observa tout d'abord, comme dans les recherches devenues classiques qu'il avait poursuivies antérieurement avec Magath (67), que des injections répétées de glucose corrigent l'hypoglycémie provoquée par l'intervention, prolongeant ainsi la survie des animaux. Il substitua ensuite le lévulose au glucose, et put répéter cette constatation, pourvu toutefois que le lévulose soit injecté peu après l'hépatectomie, et à haute dose.

La nécessité, pour obtenir le même effet qu'avec le glucose, d'administrer le lévulose en plus grande quantité et avant que n'apparaissent les symptômes d'hypoglycémie, fut soulignée à nouveau par Mann et Bollman (70). Ainsi que dans un travail publié entre temps (69), et dont les conclusions n'avaient d'ailleurs pas été favorables au test du lévulose, ils suivirent l'évolution de la lévulosémie, qui ne disparaissait guère plus lentement chez les chiens hépatectomisés que chez les chiens normaux, et celle de la glycémie, qui se montrait accrue par les injections de lévulose. Mann et Bollman furent ainsi conduits à penser que le lévulose n'exerçait son action chez l'animal opéré qu'après s'être transformé en glucose dans quelque autre organe ou tissu que le foie. Or ils notèrent qu'après ablation non seulement de ce dernier mais aussi du tractus gastro-intestinal et du pancréas, l'effet déjà décrit des injections de glucose continuait à se manifester, tandis que le lévulose devenait inefficace, même si on commençait à l'administrer avant les premiers troubles d'hypoglycémie.

Puis Bollman et Mann (7) déclarèrent qu'il suffisait, pour empêcher la transformation du lévulose en glucose, d'enlever à l'animal hépatectomisé l'intestin et l'estomac,

la présence ou l'absence des autres viscères abdominaux ne modifiant pas les résultats. Ce serait surtout dans l'intestin que l'isomérisation nécessaire s'effectuerait.

L'exactitude de cette notion a été vivement contestée par Griffiths et Waters (45) qui pratiquèrent chez les chiens hépatectomisés et éviscérés des injections continues intra-veineuses de lévulose. Ils n'ont pu retrouver l'influence sur la glycémie que Bollman et Mann avaient enregistrée ; d'autre part, les troubles d'hypoglycémie n'ont été que peu accusés pendant l'administration du lévulose. Selon Griffiths et Waters, ce glucide peut être utilisé chez l'animal privé de son foie et de son tractus intestinal et probablement oxydé dans les tissus musculaires et dans l'encéphale, sans transformation préalable en glucose.

Que l'intestin n'assume pas un rôle notable, en dehors de l'absorption, cela est montré en outre par les expériences de perfusion de Steinberg (95), constatant que l'intestin grêle de chien n'utilise pas le lévulose, ou ne le fait qu'à un très faible degré.

3° Pancréas et insuline.

Le pancréas lui-même semble n'avoir été mis en question que très rarement dans les recherches qui nous occupent. C'est en pratiquant son ablation, comme il a déjà été rappelé, que Minkowski (71) a déterminé la disparition du glycogène hépatique, phénomène que corrige ensuite l'ingestion de lévulose ; la production du glycogène à partir de ce glucide n'exige donc pas la présence du pancréas. On a vu d'autre part que Bollman et Mann n'ont pas observé de variations dans leurs résultats expérimentaux, selon que cet organe était enlevé ou non.

Quant au comportement du pancréas perfusé avec un liquide physiologique contenant du lévulose, Steinberg (95) n'a enregistré qu'une utilisation nulle ou minime de ce glucide.

Les travaux très peu nombreux consacrés à l'effet d'injections d'insuline sur la synthèse du glycogène aux dépens du lévulose se réfèrent à un problème des plus mal élucidés jusqu'ici, à savoir l'influence de cette hormone sur la

glycogénogenèse en général. Ainsi que l'a souligné récemment Polonovski (81), les résultats publiés sont contradictoires, sauf, dans une certaine mesure, en ce qui concerne l'action correctrice de l'insuline sur la glycogénolyse déclenchée par la dépancréatation. Selon Cori et Cori (23) l'insuline injectée à des rats ayant absorbé du lévulose fait disparaître presque entièrement le glycogène hépatique. Une inhibition de la glycogénogenèse par la dépancréatation a été observée à nouveau chez ces mêmes animaux par Fletcher et Waters (37).

On s'est davantage demandé si la tolérance au lévulose était affectée par les injections d'insuline. D'après Wierzechowski et ses collaborateurs (115), l'administration de cette hormone ne modifie pas la lévulosurie chez le chien recevant le glucide de façon continue dans la circulation générale ; dans les mêmes conditions, la glycosurie est supprimée. Cori et Cori (18), (20) firent chez le rat des constatations analogues qui incitèrent Corley (25) à pratiquer de telles recherches chez le lapin. Cet auteur a constaté que l'insuline, même à haute dose, ne modifiait pas la vitesse de disparition du lévulose sanguin après ingestion.

Un très faible effet des injections d'insuline sur la limite d'assimilation fut noté semblablement par Basch et Pollak (3).

Selon Davidson, Kermack, Mowat et Stewart (28), l'insuline injectée dans la veine du lapin en même temps que le lévulose laisse inchangée la tolérance. Par contre, ce glucide stimulerait l'insulino-sécrétion, ce dont témoignent l'abaissement de la glycémie normale par injection de lévulose, et la diminution de l'hyperglycémie consécutive à l'ingestion ou à l'injection de glucose.

Ces divers résultats, tendant à faire considérer la tolérance au lévulose comme indépendante du fonctionnement du pancréas, endocrine, ont été, cela va de soi, souvent invoqués par les partisans des tests d'hyperlévulosémie provoquée, puisqu'ils autorisent à mettre en œuvre ces tests chez les diabétiques.

4° Glandes endocrines.

A notre connaissance, il n'a pas été effectué jusqu'ici de recherches expérimentales sur le rôle que peuvent jouer

dans le cas du lévulose les glandes endocrines dont certaines, telles que les surrénales et l'hypophyse, exercent sur le métabolisme du glucose les effets importants que l'on sait. En ce qui concerne l'adrénaline, Wierzuchowski et ses collaborateurs (122), (123) ont noté, chez les chiens recevant un apport intra-veineux ininterrompu de lévulose, que l'administration simultanée d'adrénaline augmentait considérablement la teneur du sang et de l'urine en acide lactique et en glucose. Cette hausse, supérieure à celle que provoqueraient, séparément, le lévulose et l'adrénaline, s'explique par la lyse du glycogène formé à partir de lévulose. Dans des conditions analogues, l'adrénaline influe moins sur l'assimilation du lévulose que sur celle du glucose. Jacobsen (56) a seulement signalé que l'hypophysectomie ne modifiait pas le comportement vis-à-vis du lévulose de ses chiens à fistule d'Eck.

5° Tissus et organes divers.

Ce sont Folin et Berglund (38) qui ont le plus insisté sur l'intervention du tissu musculaire pour soustraire rapidement du sang les sucres qui ont échappé à la glycogénogenèse hépatique. Quoique relativement gorgés de glucose, ils seraient très avides des autres sucres, comme le lévulose, que la circulation ne leur apporte pas d'ordinaire. Bien que le lévulose se soit montré un excellent glycogéno-formateur, c'est sa fixation par le tissu musculaire plutôt que la glycogénopexie hépatique qui expliquerait la faible hyperglycémie qu'il produit et sa rapide disparition du sang, même après l'ingestion d'une dose considérable.

Cette conception n'a pas été admise par Reinhold et Karr (83). Si la « non-saturation » des tissus jouait le rôle que lui attribuent Folin et Berglund (38), elle faciliterait la fixation d'un sucre étranger à l'organisme de façon particulièrement marquée chez les animaux inanitiés. Or les essais effectués sur le lapin avec ingestion de lévulose ont montré, au contraire, que le jeûne diminuait beaucoup la vitesse de disparition du lévulose du sang, au lieu de l'augmenter. Selon Reinhold et Karr (83) les constatations faites tendraient à une glycogénogenèse facile et peut-être aussi à une oxydation immédiate.

Un semblable effet du jeûne réduisant la tolérance au lévulose a été enregistré par Cori et Cori (22) chez le rat

après injection du glucide dans la veine fémorale. Ces auteurs (23) ont conclu d'autres expériences que, de la quantité totale absorbée per os en 4 heures, 36 % s'oxydent directement, 38 % donnent du glycogène hépatique, et 12 % seulement du glycogène musculaire.

Il est intéressant de rapprocher de ces résultats ceux de Wierzuchowski et Fiszal (119), (124) ; ayant injecté à des chiens 2 gr. de lévulose par kg. et par heure, c'est-à-dire à un rythme qu'ils estiment correspondre à l'absorption intestinale, ils ont noté que 0,80 mgr./gr. h. en moyenne étaient absorbés par les muscles, tandis que le foie en consommait 20,9.

Pour apprécier le degré d'utilisation du lévulose par les tissus musculaires, quelques auteurs ont pratiqué des perfusions et noté une consommation analogue. [Mc Guigan (64), Steinberg (95)] ou même supérieure [Griesbach (44), Bornstein et Völker (9)] à celle du glucose. On a parfois considéré que de telles expériences s'écartent trop des conditions physiologiques pour que les résultats obtenus soient parfaitement démonstratifs [Dieryck (32), Stewart (101), et d'autres].

Pour certains auteurs, l'élévation très rapide du quotient respiratoire qui suit l'administration du lévulose, et qui a été souvent constatée depuis les observations de Weintraub et Laves (110), de Tögel, Brezina et Durig (104), plaide en faveur d'une utilisation particulièrement aisée de ce glucide par les tissus. Depuis la mise en évidence, signalée plus haut, d'une augmentation considérable de la lactacidémie provoquant un déplacement de CO_2 , la valeur de cet argument semble notablement atténuée, encore que de nouvelles recherches soient nécessaires [Deuel (29)]. Il convient même de noter que ces perturbations de l'équilibre acido-basique, révélées par des mesures du quotient respiratoire, ont été mises à profit, concurremment avec l'étude de la lévulosémie, pour la réalisation de tests au lévulose ou au saccharose [Steinitz (99)].

Les remarques suivantes ne concernent pas seulement les muscles, mais l'ensemble, dans lequel ceux-ci occupent une large place, des tissus et organes. Nous rappellerons ainsi les comparaisons faites entre le sang artériel ou capillaire et le sang veineux après ingestion de lévulose, au cours

de recherches cliniques, mais qu'il convient toutefois de mentionner en raison de leur caractère expérimental dans une certaine mesure. Avec quelques autres auteurs, tels que v. Crefeld et Ladenius (27), et Scott (91), ce sont surtout Foster (39) et Steinitz (98) qui ont procédé à de telles confrontations. Les résultats de Foster, fournis à vrai dire par des dosages de la glycémie totale, la quantité de lévulose absorbé étant de 100 gr., ont montré entre les deux courbes un écart assez faible, d'environ 0,1-0,2 gr. par litre, ne variant guère pendant toute l'expérience, et beaucoup moins accusé qu'après surcharge au glucose ; le lévulose est donc beaucoup moins aisément que celui-ci utilisé par les tissus. Steinitz (98) a fait avantageusement porter ses évaluations sur la lévulosémie, l'écart observé traduisant l'absorption tissulaire. Les différences, dit Steinitz, régulières dans toute la partie ascendante de la courbe, et maximales à son point culminant où elles sont de 0,02 à 0,03 gr. par litre, se retrouvent systématiquement tant chez les sujets normaux que dans les cas pathologiques. L'auteur en tire cette conclusion, dont l'intérêt pratique est évident, que l'utilisation du lévulose dans les tissus ne se modifie pas notablement lorsque le rôle du foie est partiellement inhibé.

Au lieu d'envisager l'utilisation tissulaire globale du lévulose, d'assez nombreux auteurs se sont préoccupés du comportement, à l'égard de ce glucide, de certains tissus ou organes isolés, en effectuant des perfusions ou des essais in vitro. Neukirch et Rona (74 bis), Mac Lean et Smedley (67), Lœbel (63), Steinberg (95), Gerard et Meyerhof (43), Dickens et Greville (30), (31), Ashford (1), Gaddie et Stewart (40). L'énumération passablement longue de ces travaux ne nous paraît pas utile ; en admettant même que ces données soient valables pour les mêmes organes in situ, l'intervention de ceux-ci dans les épreuves de surcharge au lévulose ne saurait être qu'insignifiante.

6° Reins.

Il serait désirable sans conteste que ce chapitre se terminât par quelques indications sur l'élimination urinaire du lévulose, dernière étape de la traversée de l'organisme par ce glucide. La valeur de la lévulosémie, à un moment quel-

conque, dépend en effet de l'excrétion rénale, en même temps que de tous les processus dans lesquels le lévulose est impliqué : absorption, glycogénogenèse, lipogenèse, dégradation, combustion, isomérisation, etc. Nous n'avons pas relevé dans la littérature de données précises, en dehors de multiples chiffres exprimant la tolérance d'après la constatation d'une lévulosurie ; encore ces chiffres diffèrent-ils suivant les auteurs. L'existence d'un seuil rénal pour le lévulose est controversée, ainsi d'ailleurs que la notion même de seuil.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

Comme il fut indiqué au début de notre travail, nous avons suivi l'évolution de la teneur du sang en lévulose, chez des chiens témoins et chez des sujets dont le foie avait été lésé ou exclu, pendant les heures qui suivent l'administration de ce sucre. Nous avons eu recours pour celle-ci tout d'abord à l'ingestion, puis à l'introduction dans une anse duodénale, et enfin à l'injection intra-veineuse.

Les lésions ont été déterminées soit par l'injection de sulfate d'hydrazine, soit par la ligature des artères hépatiques, l'exclusion étant elle-même réalisée par anastomose porto-rénale. Des prélèvements de sang artériel furent effectués à intervalles réguliers, et le plus souvent au nombre de sept : soit 15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 1 h. 30, 2 heures, 2 h. 30, et 3 heures après la surcharge glucidique.

Pour le dosage du lévulose, la méthode colorimétrique de Roe (85), que nous exposons plus loin (appendice I), fut adoptée en raison de sa facilité d'exécution, s'associant à une rigueur très suffisante en l'occurrence.

Nos expériences ont porté sur 68 chiens, dont plusieurs ont subi deux ou trois surcharges successivement, ce qui porte à 106 le nombre des essais effectués.

Il nous paraît opportun, pour rendre plus aisée la comparaison des résultats qui suivent, de décrire tout d'abord l'allure générale de nos courbes normales après surcharge

au lévulose. Partant de zéro (1), elles présentent un point culminant après un temps variable selon le mode d'administration (fig. 1). De ce mode dépendent aussi le taux maximum atteint et le degré d'inclinaison de la partie des-

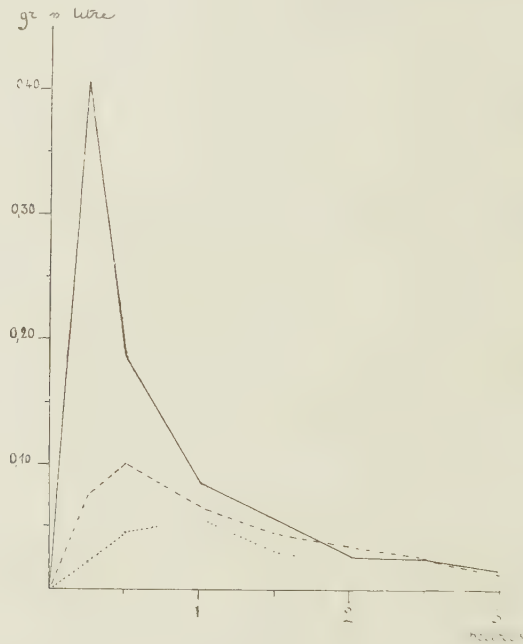


Fig. 1

- Lévulosémie après ingestion de 1 gr. kg. de lévulose (moyenne de 4 chiens).
- Lévulosémie après injection dans l'anse duodénale de 0,5 gr. kg. (moyenne de 7 gros chiens).
- Lévulosémie après injection intra-veineuse de 0,5 gr./kg. (moyenne de 7 gros chiens).

cendante jusqu'au retour à une concentration, habituellement notée après 2 à 3 heures, de 0,017 à 0,025 gr. par litre. Ces valeurs sont si faibles qu'il ne nous a pas paru nécessaire de prolonger la durée des essais.

(1) Les quelques résultats conduisant à attribuer au chien une certaine lévulosémie [Lépine et Boulud (62) et quelques autres auteurs] ne nous ont pas semblé à retenir, ce point étant controversé. Dans l'éventualité d'une réaction très faiblement positive chez les sujets à jeun, et que nous n'avons jamais observée pour notre part en utilisant la méthode de Roe, il serait aisé d'en tenir compte, pour autant que cette correction insignifiante mérite d'être faite.

Comme on le verra, les courbes données respectivement par les témoins et par les animaux hydrazinés ou opérés diffèrent, soit par le taux maximum de lévulosémie, soit par le délai requis pour le retour à un chiffre sensiblement normal, soit par ces deux éléments à la fois.

Il sera question à maintes reprises dans notre exposé de « gros chiens » et de « petits chiens ». La raison en est dans la constatation que nous avons faite que les animaux pesant moins de 9,5 à 10 kg. fournissaient, avec une grande régularité, par rapport à leurs congénères plus gros (9,5 ou 10 à 21 kg.), des chiffres de lévulosémie sensiblement moins élevés, les conditions expérimentales étant cependant identiques. La distinction de ces deux catégories d'animaux s'est montrée indispensable pour une confrontation correcte des résultats.

Classant nos expériences suivant le mode d'administration du lévulose, nous considérerons successivement :

1° L'introduction dans le tube digestif : A) par ingestion ; B) par injection dans une anse duodénale ;

2° L'introduction dans la circulation générale par injection dans la saphène : A) d'une dose modérée ; B) d'une dose élevée de glucide.

I. — INTRODUCTION DANS LE TUBE DIGESTIF

A. — INGESTION

A la dose de 1 gr. par kg. d'animal, le lévulose fut administré à l'aide d'une sonde gastrique, la lévulosémie n'étant suivie que pendant deux heures.

Ce procédé nous a fourni des résultats parfois trop irréguliers pour que nous persistions à le mettre en œuvre. L'insuffisante homogénéité à notre gré des chiffres obtenus nous a paru tenir à un transit gastrique plus ou moins rapide et à une intolérance également variable suivant les

sujets, se manifestant par des nausées, accompagnées dans certains cas de vomissements. Jugeant donc pertinentes les critiques adressées à ce mode d'administration, nous ne relatons ici que quatre de nos essais, effectués sur des chiens normaux, en indiquant (tableau I) les valeurs trouvées pour la lévulosémie, et en donnant (fig. 2) la courbe moyenne qu'elles permettent de tracer.

TABLEAU I

Chien 11		Chien 12		Chien 13		Chien 14	
30'	0.025	24'	0.046	30'	0.054	34'	0.050
1 h. 4'	0.068	1 h.	0.074	1 h. 2'	0.038	1 h.	0.036
1 h. 30'	0.027	1 h. 31'	0.028	1 h. 36'	0.031	1 h. 31'	0.030
2 h. 4'	0.030	2 h.	0.017	2 h. 6'	0.025	2 h. 1'	0.023

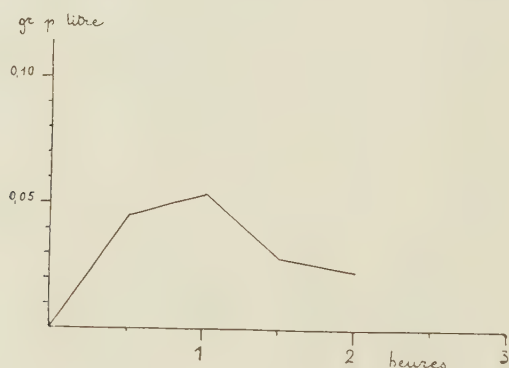


Fig. 2

Ingestion de 1 gr. kg. de lévulose.
Lévulosémie normale (moyenne de 4 chiens)

B. — INJECTION DANS UNE ANSE DUODÉNALE

Pour éviter la traversée de l'estomac, nous avons introduit le lévulose directement dans l'intestin chez nos chiens éveillés, en prenant soin de ne susciter aucune réaction dou-

loureuse. A cet effet, la veille de l'expérience et sous anesthésie à l'évipan, nous incisions la paroi de l'abdomen à laquelle nous accolions une anse duodénale, puis la plaie était refermée par quelques points de suture ; le lendemain, il nous suffisait de faire sauter ces points pour mettre à nu l'anse préparée et d'y injecter le lévulose à l'aide d'une petite canule métallique. Afin que l'animal ne souffre pas lors des prélèvements ultérieurs de sang, nous avons pris la précaution, au cours de la brève anesthésie pratiquée pour disposer ainsi l'anse duodénale, de dégager une carotide et de l'amener à fleur de peau en la faisant reposer sur un coussin constitué par les muscles sterno-mastoïdiens dilatés ; la ponction des deux carotides fut parfois prévue.

1° CHIENS TÉMOINS

Des essais pratiqués sur des chiens témoins recevant 0,5 gr. de lévulose par kg., le volume total injecté en 15' étant de 150-200 cc., nous ont donné les taux de lévulosémie reproduits dans les tableaux II et III, et traduits par les courbes moyennes de la figure 3.

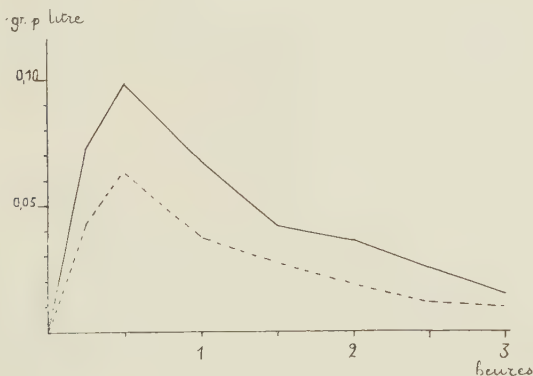


Fig. 3

Injection dans l'anse, de 0,5 gr./kg. de lévulose

----- Lévulosémie normale chez les petits chiens
(moyenne de 2 témoins).

———— Lévulosémie normale chez les gros chiens
(moyenne de 7 témoins).

TABLEAU II
(Petits témoins)

Chien 17		Chien 18	
16'	0.042	13'	0.043
31'	0.061	31'	0.067
1 h. 1'	0.026	1 h. 30'	0.025
1 h. 31'	0.030	2 h. 2'	0.014
2 h.	0.025	2 h. 32'	0.010
2 h. 33'	0.021	3 h.	indos.
3 h. 3'	0.013		

TABLEAU III
(Gros témoins)

Chien 15 (1 ^{er} essai)		Chien 15 (2 ^e essai)	
20'	0.085	15'	0.112
30'	0.120	30'	0.130
1 h.	0.076	1 h.	0.112
1 h. 30'	0.042	1 h. 28'	0.060
2 h. 7'	0.036	2 h.	0.054
2 h. 32'	0.040	2 h. 30'	0.016
3 h. 3'	0.020	3 h. 2'	indos.

Chien 16 (1 ^{er} essai)		Chien 16 (2 ^e essai)	
21'	0.075	17'	0.089
28'	0.085	30'	0.096
58'	0.039	1 h.	0.060
1 h. 35'	0.027	1 h. 32'	0.048
2 h.	0.024	2 h.	0.035
2 h. 31'	0.017	2 h. 32'	0.025
2 h. 56'	0.013	3 h. 5'	0.017

Chien 19		Chien 25		Chien 20	
17'	0.066	19'	0.045	17'	0.072
30'	0.081	30'	0.088	29'	0.085
1 h.	0.072	1 h. 1'	0.062	1 h. 3'	0.051
1 h. 30'	0.050	1 h. 30'	0.040	1 h. 30'	0.030
2 h.	0.050	2 h.	0.031	1 h. 50'	0.027
2 h. 30'	0.034	2 h. 30'	0.034	2 h. 33'	0.020
3 h.	0.025	3 h.	0.032	3 h.	0.017

2° CHIENS A FOIE LÉSÉ

a) Par l'hydrazine.

Nous inspirant des recherches de Bodansky (6), nous avons utilisé le sulfate d'hydrazine, dont divers effets toxiques ont été étudiés chez le chien par de nombreux auteurs : Borissow (8), Poduschka (79), Pohl (80), Underhill et Kleiner (105), Underhill (106), (107), etc. L'examen histologique du foie ainsi lésé a été effectué par Wells (111). Selon cet auteur, l'hydrazine présente, sur le phosphore et les autres substances hépatotoxiques, la supériorité d'exercer une action élective sur le foie et de respecter davantage les autres organes.

Les troubles que provoque son injection sous-cutanée : vomissements, diarrhée, prostration, etc., ont été parfois, malgré l'adoption de doses relativement discrètes, assez graves pour déterminer la mort de l'animal témoin avant que nous puissions lui faire subir une nouvelle surcharge glucidique.

Nous avons pu expérimenter sur deux chiens (Tableau IV), chez lesquels nous avons pratiqué une injection sous-cutanée de sulfate d'hydrazine (0,09 gr. par kg., solution à 2 % environ dans l'eau physiologique). Les épreuves par injection de lévulose dans l'anse duodénale furent faites avant l'administration du toxique et 47 heures après. La figure 4 reproduit les courbes obtenues pour le chien 27 : la valeur maximale est nettement plus élevée après lésion du foie, mais la lévulosémie redevient minime dans un délai normal.

L'examen histologique du foie de ces sujets a montré, comme nous le verrons p. 68, des altérations typiques et en particulier une dégénérescence graisseuse très accusée.

TABLEAU IV

Chien 26				Chien 27			
avant	hydrazine	après	hydrazine	avant	hydrazine	après	hydrazine
	20' 0.044		17' 0.067		19' 0.058		17' 0.145
	30' 0.066		31' 0.091		30' 0.067		30' 0.175
1 h.	0.058	1 h.	0.070	1 h.	0.060	1 h.	0.138
1 h. 31'	0.035	1 h. 30'	0.053	1 h. 30'	0.043	1 h. 29'	0.059
2 h.	0.021	2 h. 4'	0.037	2 h.	0.037	2 h. 4'	0.037
2 h. 30'	0.025	2 h. 32'	0.022	2 h. 30'	0.017	2 h. 30'	0.032
3 h.	0.025	3 h.	0.020	3 h.	0.015	3 h.	0.023

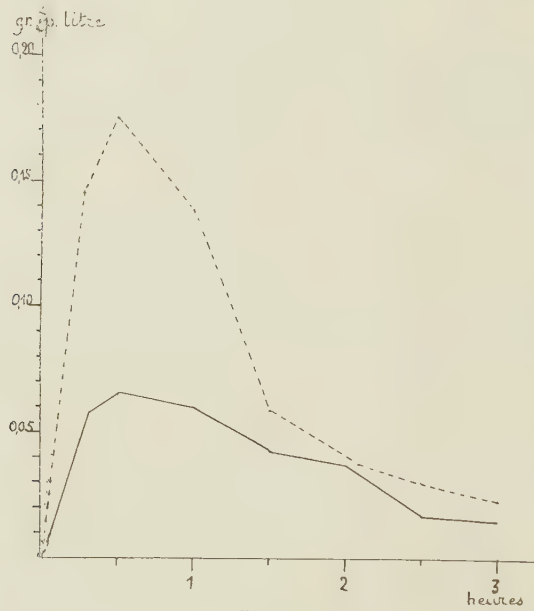


Fig. 4

Injection dans l'anse de 0,5 gr./kg. de lévulose.
Chien 27

— Lévulosémie avant l'injection d'hydrazine.

- - - - - Lévulosémie 47 h. après injection d'hydrazine

b) **Par ligature des artères hépatiques.**

Sur un certain nombre d'animaux, des lésions hépatiques ont été déterminées par la ligature préalable (sous anesthésie à l'évipan) des artères hépatiques (1). Des surcharges successives au lévulose furent pratiquées, après un délai variable, pour juger de l'influence des perturbations consécutives à une irrigation déficiente de date plus ou moins récente.

Il nous a été possible de réaliser chez deux sujets une première surcharge avant la ligature des artères et une deuxième trois heures après. Les dosages de lévulose ne nous ont pas donné de chiffres bien différents avant et après l'intervention, alors que des biopsies faites dès la fin de l'épreuve, soit six heures après la ligature, ont décelé certaines altérations non négligeables apparemment, et qui seront décrites plus loin (voir p. 67).

Par contre, pour d'autres chiens dont les artères hépatiques étaient liées depuis plus longtemps, les maxima furent nettement plus élevés que chez les témoins correspondants ; le tableau V indique les résultats obtenus chez le chien 22, les surcharges en lévulose ayant été effectuées 15, 20 et 40 heures après la ligature ; dans les trois cas, les maxima ont été respectivement de 0,054, 0,074 et 0,079, témoignant d'un accroissement appréciable au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'intervention.

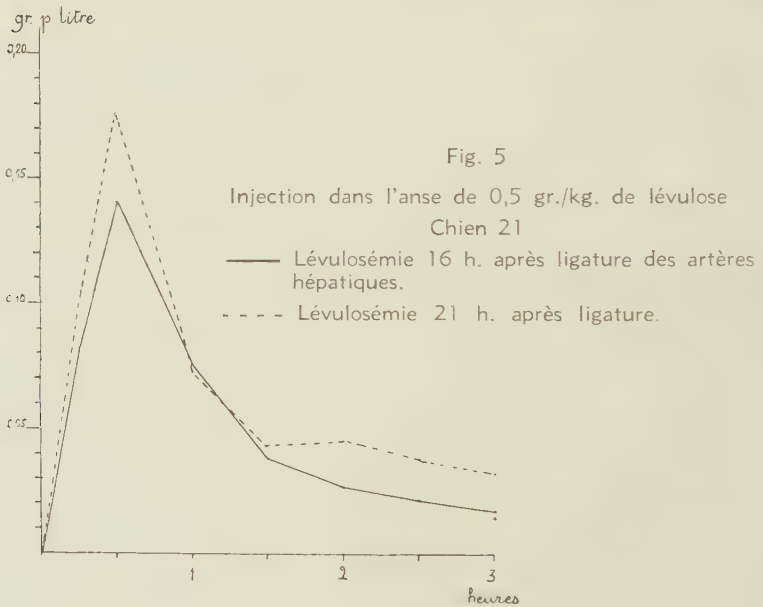
Les chiffres fournis par le chien 21 qui a reçu deux surcharges de lévulose (16 et 21 h. après ligature), sont reproduits aussi dans le tableau V et traduits par la figure 5.

(1) Il est important, ainsi que nous l'avons constaté nous-même et que l'avaient signalé Whipple et Sperry (114), de lier chacune des branches de l'artère hépatique, l'occlusion de celle-ci avec un seul fil étant rendue difficile par l'existence de fascia et l'enchevêtrement avec le système porte.

TABLEAU V

Chien 21			
16 h. après ligature		21 h. après ligature	
15'	0.082	14'	0.100
30'	0.140	30'	0.175
1 h.	0.076	1 h.	0.073
1 h. 30'	0.037	1 h. 30'	0.043
2 h.	0.027	2 h.	0.043
2 h. 30'	0.022	2 h. 29'	0.037
3 h.	0.017	3 h.	0.031

Chien 22					
15 h. après ligature		20 h. après ligature		40 h. après ligature	
14'	0.054	14'	0.074	13'	0.079
30'	0.064	31'	0.066	30'	0.087
1 h.	0.047	1 h. 2'	0.041	1 h.	0.047
1 h. 30'	0.037	1 h. 31'	0.027	1 h. 34'	0.025
2 h.	0.023	2 h.	0.023	2 h.	0.019
2 h. 30'	0.020	2 h. 28'	0.024	2 h. 30'	0.025
3 h.	0.016	2 h. 59'	0.017	3 h.	0.017



II. — INTRODUCTION DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE.

Abandonnant l'introduction du lévulose dans le tube digestif, quoique ce mode d'administration soit préféré à l'injection intra-veineuse par les cliniciens [sauf Wislicki (126), Iida (52), et quelques autres auteurs], nous nous sommes adressé à cette dernière qui, selon Woodyatt et ses collaborateurs (127), permet d'apprécier avec plus de rigueur les variations de la tolérance aux glucides, du fait que les irrégularités de l'absorption intestinale n'exercent plus d'influence fâcheuse. Mais si cette méthode élimine le facteur absorption, elle a certes le défaut d'amplifier le rôle des tissus au détriment de celui du foie, le glucide les atteignant en même temps que ce dernier. L'utilisation du lévulose par les tissus, qui constitue le plus important des facteurs extra-hépatiques que nous avons passés en revue, ne peut être négligée, bien qu'elle soit manifestement beaucoup moins forte que celle du glucose. Selon toute vraisemblance, elle explique pourquoi Steinitz (98), qui s'en est préoccupé comme nous l'avons dit, a parfois enregistré des résultats normaux dans des cas de lésions ou de maladies du foie en ayant recours à l'injection intra-veineuse, alors que dans les mêmes cas l'ingestion habituelle conduisait aux résultats anormaux qu'il était logique d'escompter.

Nous avons estimé superflu de pratiquer en outre des injections sous-cutanées, avec les aléas qui peuvent tenir à une diffusion irrégulière du lévulose, et sans aucun avantage sur les injections intra-veineuses quant à l'intervention des tissus.

Nous envisagerons successivement les effets de l'injection d'une dose modérée puis d'une dose plus élevée de lévulose.

A) INJECTION DANS LA SAPHÈNE D'UNE DOSE MODÉRÉE DE LÉVULOSE

1° CHIENS TÉMOINS

Devant réaliser dans certains cas, et bien entendu sous anesthésie, des anastomoses porto-rénales, nous avons étudié à la fois le comportement de témoins éveillés et celui de témoins anesthésiés au chloralose. Ce dernier ne semble pas modifier l'évolution de la lévulosémie, point sur lequel nous reviendrons plus loin ; les résultats étant identiques dans les deux groupes d'animaux, nous ne donnerons que les courbes moyennes des petits et des gros chiens, qu'ils soient anesthésiés ou à l'état de veille, et indiquerons (Tableaux VI et VII) les chiffres qui ont permis de les établir.

TABLEAU VI
(Petits témoins)

Chien 33		Chien 42	
16'	0.330	17'	0.130
30'	0.190	33'	0.075
1 h. 5'	0.065	1 h. 2'	0.045
1 h. 32'	0.030	1 h. 39'	0.030
2 h. 4'	0.012	2 h.	0.014
2 h. 30'	indos.	2 h. 32'	indos.
Chien 43		Chien 44	
19'	0.220	20'	0.160
35'	0.075	36'	0.084
1 h. 4'	0.045	1 h. 4'	0.013
1 h. 41'	0.025	1 h. 42'	indos.
2 h. 4'	0.017		
2 h. 34'	indos.		

TABEAU VII

(Gros témoins)

Chien 35		Chien 36	
16'	0.700	18'	0.400
30'	0.200	30'	0.230
1 h. 1'	0.092	1 h. .	0.100
1 h. 30'	0.062	1 h. 30'	0.083
1 h. 59'	0.041	2 h.	0.055
2 h. 29'	0.022	2 h. 32'	0.029
3 h.	0.017	2 h. 59'	0.025
Chien 37		Chien 38	
17'	0.320	16'	0.350
30'	0.180	31'	0.145
1 h.	0.100	1 h. 1'	0.075
1 h. 30'	0.089	1 h. 31'	0.047
2 h.	0.034	1 h. 2'	0.038
2 h. 32'	0.040	2 h. 36'	0.022
2 h. 58'	0.018	2 h. 59'	0.016
Chien 40			
(1 ^{er} essai)		(2 ^e essai)	
16'	0.440	14'	0.680
30'	0.200	29'	0.200
59'	0.086	1 h. .	0.067
1 h. 30'	0.043	1 h. 32'	0.038
2 h.	0.027	2 h.	0.025
2 h. 29'	0.018	2 h. 29'	0.020
2 h. 50'	indos.	2 h. 55'	0.017
Chien 41			
15'	0.410	1 h. 58'	0.025
29'	0.200	2 h. 28'	0.018
58'	0.075	2 h. 56'	indos.
1 h. 30'	0.035		

La figure 6 montre qu'après injection intra-veineuse de 0,5 gr. par kg., le maximum, d'environ 0,25 gr. par litre chez les petits chiens et de 0,42 chez les gros chiens, est atteint en une demi-heure, et que la lévulosémie au bout de 3 heures est extrêmement faible.

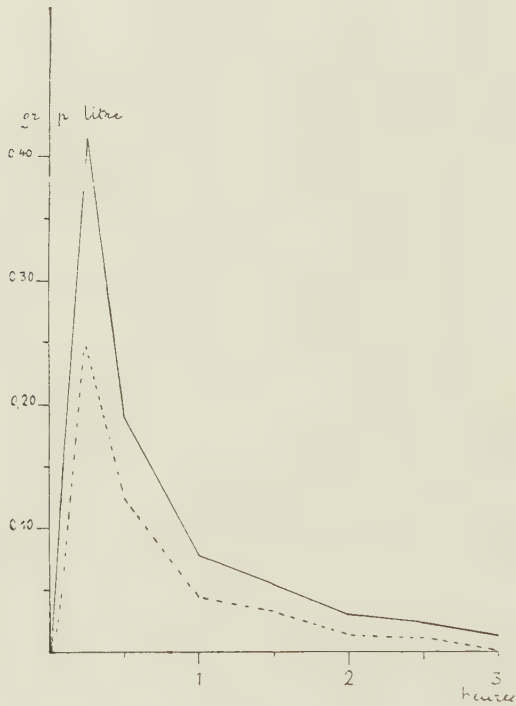


Fig 6

Injection intra-veineuse de 0,5 gr./kg.
de lévulose

- - - - - Lévulosémie normale chez les petits chiens
(moyenne de 4 témoins).
- Lévulosémie normale chez les gros chiens
(moyenne de 7 témoins).

2° CHIENS A FOIE LÉSÉ

a) Par l'hydrazine.

Chez deux chiens traités par le sulfate d'hydrazine à la dose qui figure p. 27, nous trouvons, par rapport aux témoins correspondants, un maximum élevé et un retour lent à la normale.

Voici les chiffres obtenus chez les chiens 32 et 33 (tableau VIII), ainsi que la courbe du chien 33 avant et après hydrazine (fig. 7).

TABLEAU VIII

Chien 32					
avant hydrazine			18 h. après hydrazine		
16'	0.250		16'	0.427	
30'	0.100		30'	0.158	
1 h. 6'	0.062		1 h.	0.082	
1 h. 32'	0.036		1 h. 30'	0.062	
2 h. 5'	0.021		2 h. 10'	0.043	
2 h. 29'	0.012		2 h. 29'	0.034	
3 h. 2'	indos.		2 h. 55'	0.023	
Chien 33					
avant hydrazine		18 h. apr. hydrazine		49 h. apr. hydrazine	
16'	0.330	15'	0.450	15'	0.800
30'	0.190	30'	0.250	30'	0.240
1 h. 5'	0.065	59'	0.087	1 h.	0.120
1 h. 32'	0.030	1 h. 30'	0.054	1 h. 31'	0.088
2 h. 4'	0.012	2 h. 9'	0.035		
2 h. 30'	indos.	2 h. 28'	0.028		
		2 h. 54'	0.012		



b) Par ligature des artères hépatiques.

Nous constatons également ici que les maxima de léucosémies s'élèvent davantage dans le sang prélevé de plus en plus tardivement (22 h., 44 h., 67 h.) après la ligature, et que le retour se fait de moins en moins bien. Le tableau IX rassemble ces résultats et les courbes du chien 28 illustrent

TABLEAU IX

Chien 29					
21 h. après ligature		45 h. après ligature		66 h. après ligature	
15'	0.372	16'	0.469	15'	0.400
31'	0.127	30'	0.152	30'	0.108
1 h.	0.041	1 h.	0.081	1 h. 1'	0.067
1 h. 30'	0.025	1 h. 30'	0.022	1 h. 31'	0.028
2 h.	0.020	2 h. 1'	0.018	2 h. 3'	0.019
2 h. 30'	indos.	2 h. 30'	0.016	2 h. 31'	indos.
		3 h.	indos.		
Chien 28					
22 h. après ligature		44 h. après ligature		67 h. après ligature	
15'	0.430	16'	0.550	16'	0.710
31'	0.157	30'	0.200	30'	0.230
1 h.	0.060	1 h.	0.089	1 h. 2'	0.130
1 h. 31'	0.036	1 h. 30'	0.040	1 h. 32'	0.100
2 h. 1'	0.016	2 h.	0.025	2 h. 2'	0.041
2 h. 31'	0.014	2 h. 30'	0.021	2 h. 31'	0.030
3 h.	indos.	3 h.	0.013	3 h. 3'	0.022
Chien 30					
Avant ligature			18 h. après ligature		
16'		0.523	16'		0.660
30'		0.162	29'		0.200
1 h.		0.076	1 h.		0.180
1 h. 34'		0.050	1 h. 29'		0.107
2 h.		0.027	2 h. 4'		0.107
2 h. 30'		0.023	2 h. 30'		0.093
3 h.		0.012			

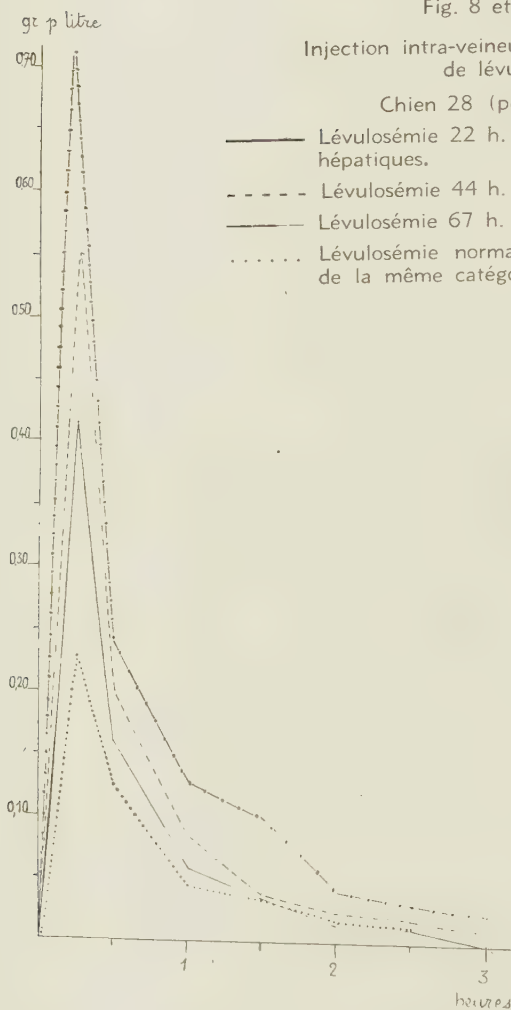
le phénomène. Il nous a paru intéressant de placer les chiffres que nous a donnés ce chien, non seulement sur une échelle arithmétique (fig. 8) mais aussi sur une échelle logarithmique (fig. 9). Alors que la première fait apparaître surtout des écarts dans la hauteur des maxima, la deuxième met en évidence le fait que les différences des taux de lévulosémie au bout de 3 heures sont, elles aussi, loin d'être négligeables.

Fig. 8 et Fig. 9

Injection intra-veineuse de 0,5 gr./kg.
de lévulose

Chien 28 (petit chien)

- Lévulosémie 22 h. après ligature des artères hépatiques. ○
- - - Lévulosémie 44 h. après ligature. ●
- Lévulosémie 67 h. après ligature. +
- Lévulosémie normale (moyenne des chiens de la même catégorie). ▲



3^e CHIENS A FOIE EXCLU PAR ANASTOMOSE PORTO-RÉNALE

Ayant réalisé avec succès sur plusieurs gros chiens, grâce à l'habileté opératoire de René Gayet, des anastomoses veine porte-veine rénale, nous avons pu juger des effets de l'exclusion circulatoire totale du foie.

La technique suivie, illustrée par la figure 10, inspirée de celle de Dale et modifiée par René Gayet (42), a été



Fig. 10

Réalisation d'une anastomose porto-rénale
en vue de l'exclusion circulatoire du foie.

décrite par ce dernier en ces termes. « Après avoir agencé la veine rénale en tube de Payr, nous dénudions le tronc porte en prenant soin de sectionner progressivement, entre des ligatures appropriées, toutes les artères hépatiques. La branche porte se rendant à la partie gauche du foie était également sectionnée. On coupait alors, après ligature au ras du foie, la branche porte se rendant au lobe droit et on l'anastomosait directement à la veine rénale. Cette manœuvre est rendue possible sans l'intermédiaire d'une jugulaire, car tout le pédoncule hépatique, n'étant plus relié au foie, s'abaisse dans l'abdomen. Avec ce procédé, on a l'assurance qu'aucun apport sanguin ne peut parvenir au foie par le hile hépatique. »

Dans ces conditions, les caractéristiques de la courbe de lévulosémie obtenues précédemment chez les chiens à foie lésé s'exagèrent considérablement : maximum très élevé, disparition beaucoup plus lente du lévulose du sang, si bien que le taux en est encore très notable à la fin de l'expérience. Le maximum peut atteindre 1 gr. et, au bout de 3 heures, on peut déceler dans le sang plus de 0,1 gr. de lévulose, 0,16 gr. même chez le chien 36 (tableau X et fig. 11).

TABLEAU X

Chien 36			
avant anastomose porto-rénale		après anastomose porto-rénale	
18'	0.400	16'	1.030
30'	0.230	30'	0.680
1 h.	0.100	1 h. 3'	0.400
1 h. 30'	0.083	1 h. 31'	0.300
2 h. 1'	0.055	2 h. 1'	0.240
2 h. 32'	0.029	2 h. 33'	0.200
2 h. 59'	0.025	3 h. 1'	0.160

gr p litre

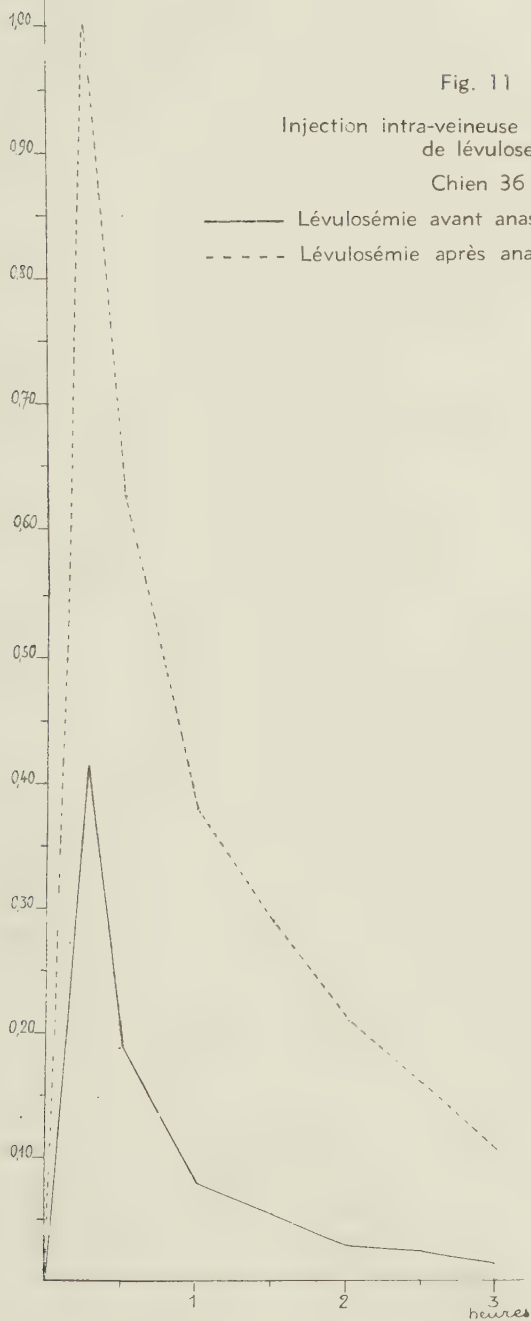


Fig. 11

Injection intra-veineuse de 0,5 gr./kg.
de lévulose

Chien 36

— Lévulosémie avant anastomose porto-rénale.

- - - Lévulosémie après anastomose.

Nous donnons également les chiffres correspondant à la courbe moyenne de nos chiens à anastomose porto-rénale (tableau XI), ainsi que cette courbe elle-même (fig. 12).

TABLEAU XI

Chien 34		Chien 45	
anastomose porto-rénale		anastomose porto-rénale	
16'	0.970	16'	0.850
30'	0.640	30'	0.592
1 h. 3'	0.320	59'	0.363
1 h. 36'	0.370	1 h. 30'	0.211
2 h. 3'	0.260	2 h. 1'	0.136
2 h. 31'	0.250	2 h. 39'	0.069
		3 h.	0.060
		3 h. 12'	0.060
Chien 47		Chien 48	
anastomose porto-rénale		anastomose porto-rénale	
16'	1.120	15'	1.020
30'	0.720	30'	0.640
1 h. 4'	0.380	1 h.	0.380
1 h. 30'	0.280	1 h. 30'	0.280
2 h. 3'	0.180	1 h. 59'	0.200
2 h. 30'	0.140	2 h. 30'	0.148
3 h.	0.770	3 h. 1'	0.114
3 h. 25'	0.750		

Ajoutons que, chez deux de ces chiens, il fut pallié par des injections de glucose à l'hypoglycémie entraînée par l'exclusion du foie : ce maintien artificiel d'une glycémie normale a laissé inchangée la courbe de lévulosémie. Les résultats de ces deux expériences sont mentionnés dans le tableau XI (chiens 47 et 48).

TABLEAU XI

Lire :

Chien 47	
3 h.	0.077
3 h. 25'	0.075

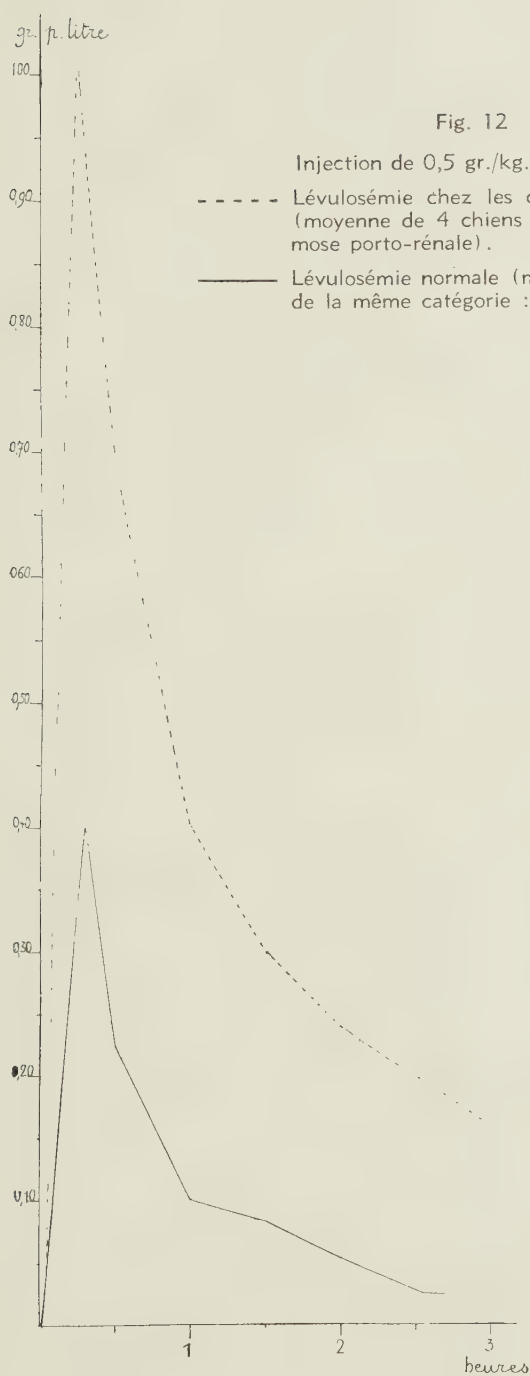


Fig. 12

Injection de 0,5 gr./kg. de lévulose

----- Lévulosémie chez les chiens à foie exclu
(moyenne de 4 chiens munis d'une anastomose porto-rénale).

———— Lévulosémie normale (moyenne de 7 témoins
de la même catégorie : gros chiens).

B) INJECTION DANS LA SAPHÈNE D'UNE DOSE ÉLEVÉE DE LÉVULOSE

Cette série d'expériences diffère uniquement de la précédente par l'administration d'une quantité triple de lévulose, la durée de l'injection et le volume injecté restant les mêmes.

1° CHIENS TÉMOINS

Il ne nous paraît pas nécessaire de reproduire ici les résultats fournis par les animaux témoins, car nous aurons à les considérer plus loin à propos de l'influence de l'anesthésique (p. 54 et 55) et de la répétition des surcharges (p. 57 et 58).

Quant aux courbes moyennes correspondantes, on les trouvera (en trait plein) figure 13 pour les petits chiens, et figure 14 pour les gros chiens.

2° CHIENS A FOIE LÉSÉ PAR INJECTION D'HYDRAZINE

Trois petits chiens et un gros ont reçu du sulfate d'hydrazine à la dose déjà indiquée. La moyenne des trois petits chiens ne présente, par rapport à celle des témoins, qu'une élévation faible mais cependant appréciable, au cours de la première et de la deuxième heures (tableau XIV et fig. 13).

Le gros chien hydraziné a donné un maximum beaucoup plus élevé et un retour à la normale beaucoup plus lent que les témoins correspondants (tableau XV et fig. 14).

TABLEAU XIV

Chien 62		Chien 63		Chien 64	
24 h. apr. hydrazine		42 h. apr. hydrazine		42 h. apr. hydrazine	
15'	1.000	17'	1.400	16'	1.200
30'	0.320	32'	0.660	30'	0.580
1 h.	0.130	1 h.	0.270	1 h.	0.240
1 h. 30'	0.066	1 h. 30'	0.130	1 h. 30'	0.116
2 h.	0.044	2 h.	0.081	2 h.	0.069
2 h. 33'	0.027	2 h. 30'	0.039	2 h. 30'	0.047
3 h.	0.019	3 h.	0.042	3 h.	0.038

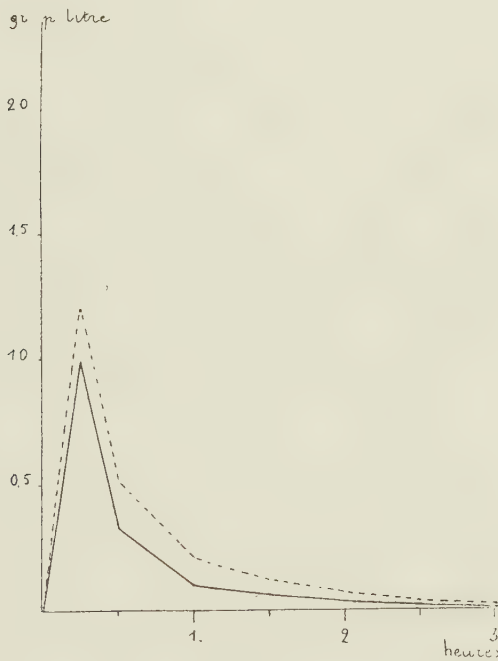


Fig. 13

Injection intra-veineuse de 1,5 gr./kg. de lévulosémie :
petits chiens

--- Lévulosémie après injection d'hydrazine
(moyenne de 3 chiens).

— Lévulosémie normale (moyenne de 3 chiens
de même catégorie).

TABLEAU XV

Chien 61			
24 h. après hydrazine			
16'	2.320	2 h.	0.058
31'	0.800	2 h. 34'	0.045
1 h.	0.260		
1 h. 30'	0.130	3 h.	0.033



Fig. 14

Injection intra-veineuse de 1,5 gr./kg. de lévulose :
gros chiens

- - - - - Lévulosémie après injection d'hydrazine
(chien 61).

— Lévulosémie normale (moyenne de 8 témoins
de même catégorie).

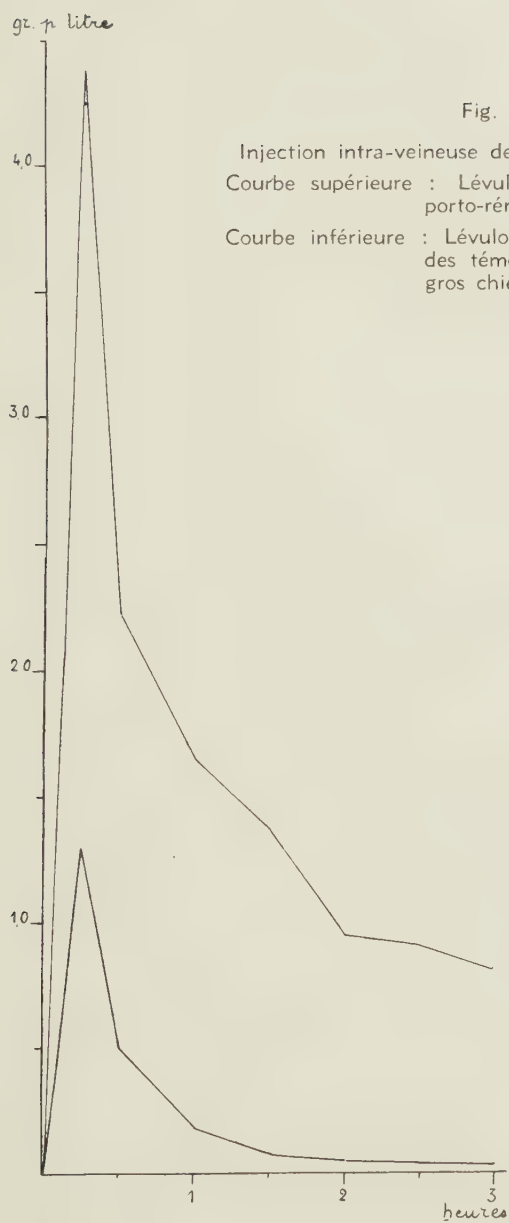


Fig. 15

Injection intra-veineuse de 1,5 gr./kg. de lévulose
Courbe supérieure : Lévulosémie après anastomose
porto-rénale. (Chien 65.)

Courbe inférieure : Lévulosémie normale. Moyenne
des témoins de même catégorie :
gros chiens.

3° CHIEN A FOIE EXCLU PAR ANASTOMOSE PORTO-RÉNALE

Nous avons pu voir s'exagérer, chez cet animal avec une intensité saisissante les phénomènes d'élévation de la lévulosémie et de difficulté de retour à la normale, se traduisant sur la courbe (fig. 15) par la position du maximum et la hauteur inaccoutumée de la dernière portion du tracé. Le taux maximum, qui est de 1,25 gr. chez les témoins, passe à 4 gr. chez le chien sans foie ; au bout de 3 heures, il est voisin de 1 gr. au lieu de 0,025 gr. (voir tableau XVI).

TABLEAU XVI

Chien 65			
(anastomose porto-rénale)			
16'	4,380	2 h. 3'	0.960
31'	2.220	2 h. 30'	0.920
1 h. 2'	1.640		
1 h. 30'	1.420	3 h.	0.840

III. — INFLUENCE DE QUELQUES FACTEURS SUR L'ÉVOLUTION DE LA LÉVULOSÉMIE

1° Mode d'administration du glucide.

Les courbes moyennes de la figure 1 (p. 22) traduisent de manière très démonstrative l'influence considérable de ce facteur. Quoique, dans nos premières expériences qui comportaient l'ingestion de glucide, la dose administrée ait été de 1 gr. par kg., on ne constate qu'un accroissement lent et peu marqué de la lévulosémie. Le maximum n'est noté qu'au bout d'une heure et ne dépasse pas 0,05 gr. par litre.

Il n'est pas douteux que la traversée gastrique intervienne en l'occurrence ; il suffit, pour s'en rendre compte, de comparer entre elles les courbes moyennes de lévulosémie après ingestion et après injection dans une anse duodénale. Dans ce dernier cas, bien que la dose de glucide fût réduite de moitié (0,5 gr. par kg.), le maximum a été enregistré deux fois plus tôt (30 minutes) et à un niveau deux fois plus élevé (0,10 gr. par kg.).

Cette même dose ayant été conservée pour les essais qui ont conduit à la troisième courbe, mais administrée en injection intra-veineuse, le graphique prend un aspect très différent, ainsi qu'on pouvait le prévoir. Dès la fin de l'injection, soit en un quart d'heure, la lévulosémie atteint

0,40 gr. par litre. Peut-être des prélèvements pratiqués au cours de l'administration du lévulose eussent-ils conduit à dessiner autrement la partie ascendante du tracé ; cela n'est cependant pas très probable. Au surplus, il a semblé légitime d'adopter pour la première prise de sang ce bref délai de 15-18 minutes à partir du début de l'injection, pourvu qu'il soit toujours respecté, et que l'injection elle-même soit toujours pareillement faite. Lorsque la dose de glucide fut triplée, les autres conditions demeurant inchangées, la lévulosémie maximum enregistrée fut sensiblement trois fois plus forte (p. 46, figure 14, trait plein).

Toutes les courbes établies après de telles injections montrent chez les chiens témoins une baisse très rapide de la lévulosémie ; la courbe moyenne correspondant aux injections dans une anse intestinale se trouvant recoupée au bout de deux heures environ, avec un taux de lévulose sanguin voisin de 0,04 gr. par litre, puis les tracés sont à peu près superposables. Comme nous l'avons dit déjà, le lévulose dans ces essais n'a pas traversé le foie en premier lieu, tous les autres tissus et organes sont également intervenus aussitôt pour corriger la lévulosémie, en proportion de leur irrigation et de leur faculté d'utiliser le glucide de quelque manière. La part propre du foie dans cette soustraction du lévulose au sang circulant ne se laisse pas saisir avec rigueur ; son importance ressort néanmoins nettement si l'on rapproche de ces courbes moyennes normales celles qui furent obtenues après injection d'hydrazine ou après ligature des artères hépatiques, et surtout après anastomose portorénale, le foie étant alors complètement exclu.

S'il paraît fort malaisé d'apprécier exactement l'intervention des facteurs extra-hépatiques dans la chute rapide de la lévulosémie, l'un d'eux eût peut-être été considéré utilement, à savoir l'excrétion rénale, au moyen d'un dispositif expérimental convenable permettant de suivre en outre les variations éventuelles de la lévulosurie. Nous projetons d'ailleurs de l'étudier et d'ajouter quelques expériences, que les circonstances ne nous ont pas permis d'effectuer, dans lesquelles le lévulose serait injecté dans une veine mésentérique, ce qui aurait pour avantage de supprimer la traversée de la muqueuse intestinale, tout en conservant le foie comme premier obstacle à franchir pour le glucide avant que celui-ci n'apparaisse dans la circulation générale.

2° Valeur de la glycémie.

Nous avons déjà mentionné (p. 42) que le fait de palier chez nos chiens, grâce à des injections de glucose, à l'hypoglycémie résultant de l'exclusion du foie par anastomose veine porte-veine rénale, n'avait aucunement modifié l'allure de la courbe de lévulosémie.

Cette constatation nous a incité à déterminer et à maintenir chez d'autres sujets une hyperglycémie marquée, soit en répétant des injections de glucose, soit en procédant avant l'épreuve à la dépancréatation.

a) Dans la première série d'essais, des injections intra-veineuses de glucose portèrent la glycémie à 3-4 grammes, avant que le lévulose soit administré. De nouvelles doses de glucose furent injectées de quart d'heure en quart d'heure jusqu'à la fin de l'expérience, les chiens recevant ainsi, en trois heures, 60 à 70 gr. de glucose. La persistance de l'hyperglycémie était vérifiée, lors de chaque prise de sang, par la méthode de Folin-Wu.

Le tableau XVII et la figure 16 montrent que la courbe de lévulosémie de ces chiens hyperglucosés est absolument comparable dans son ensemble à celle des témoins correspondants (v. p. 34, fig. 6) ; à peine est-elle un peu plus élevée en ce qui concerne les maxima, ce qui correspond sans doute à des variations individuelles.

TABLEAU XVII

Chien 51		Chien 52		Chien 54	
15'	0.530	15'	0.600	15'	0.440
30'	0.120	30'	—	32'	0.200
59'	0.140	1 h.	0.130	1 h.	0.107
1 h. 33'	0.058	1 h. 30'	0.086	1 h. 29'	0.074
2 h. 3'	0.048	2 h.	0.078	1 h. 59'	0.060
2 h. 33'	0.028	2 h. 34'	0.038	2 h. 28'	0.048
		2 h. 58'	0.025	2 h. 59'	0.027

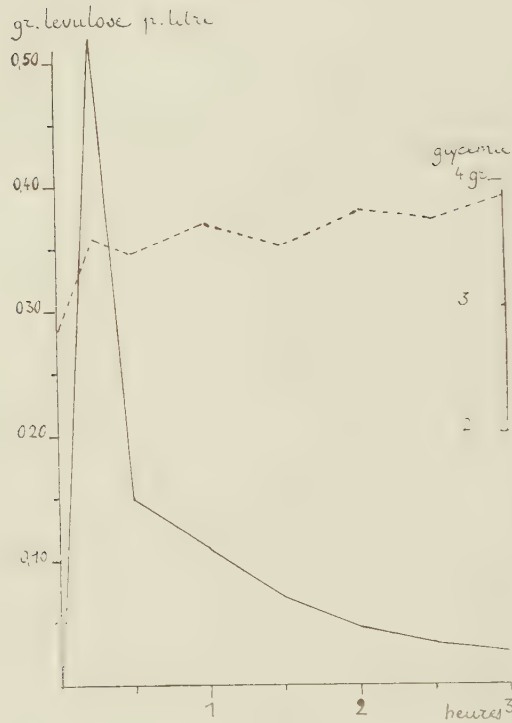


Fig. 16

Injection intra-veineuse de 0,5 gr. kg.

- Lévuosémie chez les chiens hyperglucosés (moyenne de 3 chiens).
- - - - Glycémie pendant la durée de l'épreuve (moyenne de ces mêmes chiens).

b) Nos chiens dépancréatés la veille ont donné également des résultats tout à fait voisins de ceux des chiens témoins. Le tableau XVIII donne les chiffres obtenus avec l'un de ces chiens (chien 53), et la figure 17 met en évidence la parfaite concordance entre la courbe de lévuosémie de ce chien et celle de la moyenne des témoins de même catégorie.

TABLEAU XVIII

Chien 53			
17'	0.470	2 h. 1'	0,038
30'	0.180	2 h. 30	0.029
1 h.	0.077	3 h.	0.025
1 h. 30'	0.050		

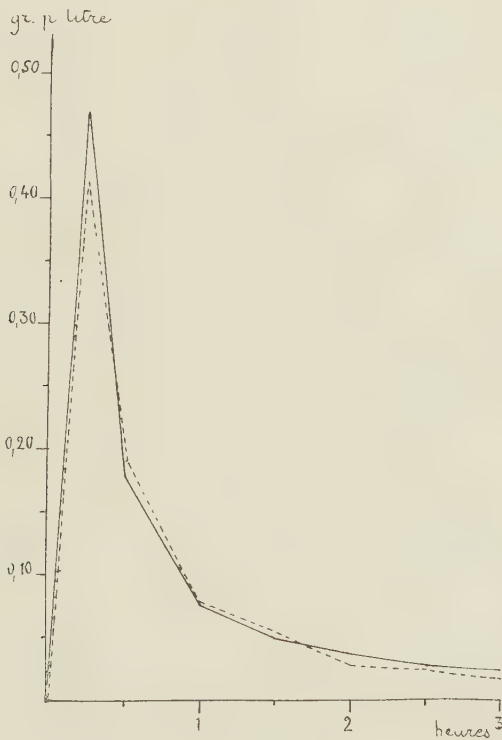


Fig. 17

Injection intra-veineuse de 0,5 gr./kg.
de lévulose

- Lévuosémie chez un chien dépancréaté (chien 53).
- Lévuosémie normale (moyenne des témoins de la même catégorie : gros chiens).

3° Influence du système nerveux.

a) Il a été signalé incidemment plus haut que le fait d'anesthésier les animaux laisse inchangé leur comportement vis-à-vis du lévulose. Les résultats des tableaux suivants (XIX et XX) en témoignent.

TABLEAU XIX

Petits témoins éveillés					
Chien 66		Chien 67		Chien 68	
(1 ^{er} essai)				(1 ^{er} essai)	
16'	1.263	17'	1 010	18'	0.984
30'	0.390	31'	0.323	30'	0.350
1 h.	0.152	1 h. 2'	0.127	1 h.	0.080
1 h. 32'	0.087	1 h. 33'	0.093	1 h. 30'	0.060
2 h.	0.025	2 h. 1'	0.044	2 h.	0.037
		2 h. 32'	0.028	2 h. 30'	0.026
		3 h.	0.020	2 h. 50'	0.018
Petits témoins chloralosés					
Chien 66			Chien 68		
(2 ^e essai)			(2 ^e essai)		
19'	1.181		19'	0.807	
30'	0.350		29'	0.234	
1 h.	0.093		59'	0.074	
1 h. 30'	0.082	1 h. 29'		0.051	
2 h.	0.046	2 h. 10'		0.022	
2 h. 30'	0.021	2 h. 27'		0.031	
		2 h. 59'		0.022	

TABLEAU XX

1 ^o Gros témoins éveillés							
Chien 57		Chien 58		Chien 59		Chien 60	
(2 ^e essai)		(2 ^e essai)		(1 ^{er} essai)		(1 ^{er} essai)	
16'	1.120	16'	1.300	17'	1.380	18'	2.000
30'	0.440	30'	0.200	30'	0.520	30'	0.960
1 h.	0.160	1 h.	0.087	1 h.	0.160	1 h.	0.337
1 h. 30'	0.078	1 h. 34'	0.071	1 h. 30'	0.060	1 h. 30'	0.127
2 h.	0.050	2 h.	0.050	2 h.	0.036	2 h.	0.053
2 h. 30'	0.032	2 h. 30'	0.039	2 h. 30'	0.020	2 h. 30'	0.041
3 h.	0.025	3 h.	0.030	3 h. 2'	0.014	3 h.	0.022
2 ^o Gros témoins chloralosés							
Chien 57		Chien 58		Chien 59		Chien 60	
(1 ^{er} essai)		(1 ^{er} essai)		(2 ^e essai)		(2 ^e essai)	
18'	1.680	17'	1.740	18'	1.200	17'	1.820
30'	0.800	30'	0.370	30'	0.600	30'	1.060
1 h.	0.270	1 h.	0.100	1 h.	0.250	1 h.	0.320
1 h. 30'	0.100	1 h. 30'	0.084	1 h. 30'	0.078	1 h. 30'	0.116
2 h.	0.061	2 h.	0.050	2 h.	0.045	2 h.	0.081
2 h. 30'	0.042	2 h. 30'	0.043	2 h. 30'	0.028		
3 h.	0.031	3 h.	0.038	3 h.	0.028	3 h.	0.025

Ces résultats montrant que l'anesthésie au chloralose ne modifie pas les réponses, sont à rapprocher de ceux de Wierzuchowski et Fiszal (121) qui n'ont pas attribué davantage d'influence à l'amytal sur l'assimilation du lévulose administré en injection intra-veineuse.

b) Nous avons pu noter d'autre part que la section de la moelle au cou (écrasement opéré au doigt selon la technique de Pavlov) n'affectait à aucun degré l'allure des cour-

bes. Considérant par exemple le chien 49, dont la pression artérielle s'est maintenue à un niveau normal pendant toute l'expérience, on voit que ce sujet, qui pèse 10 kg. et se situe par conséquent entre les gros et les petits chiens, présente une courbe de lévulosémie se plaçant elle-même exactement entre la courbe moyenne des gros chiens témoins et celle des petits chiens témoins (fig. 18). La section de la moelle n'a donc pas influé sur le métabolisme du lévulose.

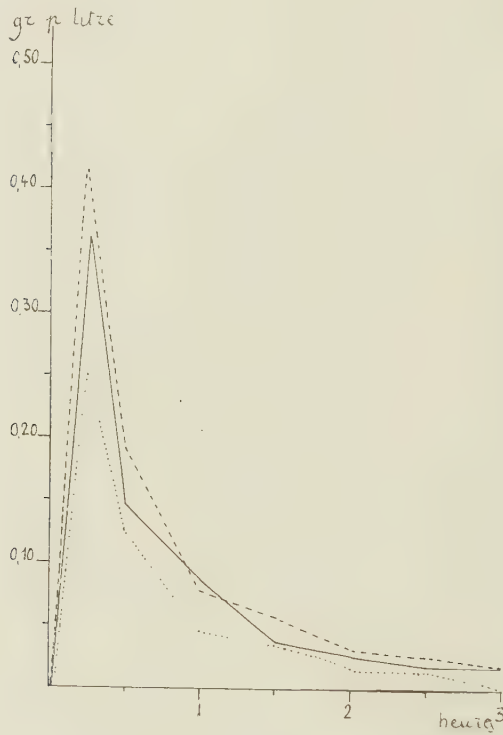


Fig. 18

Injection intra-veineuse de 0,5 gr./kg.

- Lévulosémie d'un chien à moelle écrasée (10 kg.).
- - - Lévulosémie des petits témoins (moyenne de 4 chiens).
- Lévulosémie des gros témoins (moyenne de 7 chiens).

4° Influence de la répétition des épreuves de surcharge.

Il nous a été donné de remarquer, au cours de nos essais sur des chiens témoins, qu'une seconde surcharge faisait apparaître invariablement, tout au moins pendant la première heure de l'expérience, des taux de lévulose sanguin un peu inférieurs à ceux que nous avons observés lors d'une première surcharge. Tout se passe comme si l'organisme avait déjà, au cours de celle-ci, intensifié ses processus de défense.

En évaluant la glycémie chez des chiens, après des injections intra-veineuses répétées de lévulose, Rouillard (88) a noté une semblable atténuation des réponses et supposé une excitation, par la première injection, de la « fonction glycolytique » (Achard).

A titre d'exemple, voici les résultats fournis par deux petits chiens (tableau XXI) et par quatre gros chiens (tableau XXII).

La figure 19 permet d'avoir un aperçu de cet effet, qui n'est pas extrêmement marqué, mais nous a paru devoir être signalé en raison de sa constance.

TABLEAU XXI

(Petits chiens)			
Chien 66		Chien 68	
(1 ^{re} surcharge)	(2 ^e surcharge)	(1 ^{re} surcharge)	(2 ^e surcharge)
16' 1.263	19' 1.181	18' 0.984	19' 0.807
30' 0.390	30' 0.350	30' 0.350	29' 0.234
1 h. 0.152	1 h. 0.093	1 h. 0.080	59' 0.074
1 h. 32' 0.087	1 h. 31' 0.082	1 h. 30' 0.060	1 h. 29' 0.051
2 h. 0.025	2 h. 0.046	2 h. 0.037	2 h. 10' 0.022
2 h. 30' indos.	2 h. 30' 0.021	2 h. 30' 0.026	2 h. 27' 0.031
3 h. indos.		2 h. 50' 0.018	2 h. 59' 0.022

TABLEAU XXII

(Gros chiens)			
Chien 57			
(1^{re} surcharge)		(2^e surcharge)	
18'	1.680	16'	1.120
30'	0.800	30'	0.440
1 h.	0.270	1 h.	0.160
1 h. 30'	0.100	1 h. 30'	0.078
2 h.	0.061	2 h.	0.050
2 h. 30'	0.042	2 h. 30'	0.032
3 h.	0.031	3 h.	0.031
Chien 58			
(1^{re} surcharge)		(2^e surcharge)	
17'	1.740	15'	3.000
30'	0.370	30'	0.200
1 h.	0.100	1 h.	0.087
1 h. 30'	0.084	1 h. 34'	0.071
2 h.	0.050	2 h.	0.050
2 h. 30'	0.043	2 h. 30'	0.039
3 h.	0.036	3 h.	0.030
Chien 59			
(1^{re} surcharge)		(2^e surcharge)	
17'	1.380	18'	1.200
30'	0.520	30'	0.600
1 h.	0.160	1 h.	0.250
1 h. 30'	0.060	1 h. 30'	0.078
2 h.	0.036	2 h.	0.045
2 h. 30'	0.020	2 h. 30'	0.028
3 h. 2'	0.014	3 h.	0.028
Chien 60			
(1^{re} surcharge)		(2^e surcharge)	
18'	2.000	17'	1.820
30'	0.960	30'	1.060
1 h.	0.337	1 h.	0.320
1 h. 30'	0.127	1 h. 30'	0.116
2 h.	0.053	2 h.	0.081
2 h. 30'	0.041		
3 h.	0.022	3 h.	0.025

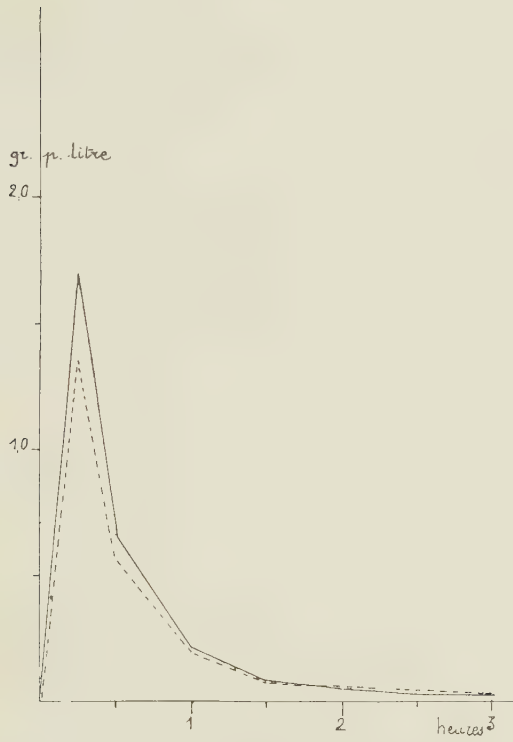


Fig. 19

Injection intra-veineuse de 1,5 gr./kg. de lévulose.

—— Lévuosémie après une 1^{re} surcharge
(moyenne de 4 chiens).

---- Lévuosémie après une 2^e surcharge
(moyenne des mêmes chiens).

CONCLUSIONS

Nos résultats peuvent être ainsi résumés.

I. — En premier lieu, l'étude des courbes de lévulosémie fournies par des chiens normaux, après administration de lévulose, conduit aux remarques suivantes :

a) Quand le lévulose est introduit dans une anse intestinale, la lévulosémie consécutive atteint assez lentement un maximum, puis retombe, dans un délai plus long, à un taux très bas ;

b) Quand le lévulose est injecté dans la circulation générale, toutes choses égales d'ailleurs, on constate un accroissement considérable du taux maximum de la lévulosémie, ainsi que de sa rapidité d'apparition, le temps de retour à une valeur extrêmement faible n'étant que peu ou pas affecté ;

c) Avec chacun de ces deux modes d'introduction du lévulose, on observe des différences notables de comportement entre les petits chiens et les gros chiens, la lévulosémie produite étant moins accusée chez les premiers que chez les seconds ;

d) Les résultats sont les mêmes, que les chiens soient éveillés ou chloralosés ; la section de la moelle au cou n'altère pas l'allure des courbes.

11. — L'importance du rôle du foie dans le métabolisme du lévulose nous paraît se dégager tout d'abord de la comparaison des résultats obtenus en utilisant chez ces divers témoins ces deux modes d'administration.

a) Lors de l'injection dans une anse duodénale, le taux maximum relativement faible et tardif de la lévulosémie s'explique par le fait que le lévulose introduit doit franchir la barrière hépatique avant d'atteindre la circulation générale; la lenteur de l'absorption intestinale ne le fait parvenir que peu à peu au foie, c'est-à-dire de façon telle que celui-ci peut fixer ou dégrader une forte proportion de glucide ;

b) Lors de l'injection dans la circulation générale, le stade d'absorption intestinale est supprimé, et le lévulose se distribue d'emblée dans la masse sanguine sans avoir à traverser préalablement le foie. Aussi la lévulosémie présente-t-elle très vite un taux élevé, pour revenir ensuite assez rapidement à une faible valeur, grâce à l'intervention simultanée du foie et d'autres facteurs, extra-hépatiques.

D'autre part, l'importance du rôle du foie ressort avec évidence des résultats notés en lésant ou en excluant cet organe. La ligature des artères hépatiques et l'anastomose porto-rénale n'avaient pas encore été pratiquées pour l'étude du métabolisme des glucides.

a) Après injection de sulfate d'hydrazine, les courbes présentent une élévation du maximum et un ralentissement du retour à un taux minime, que le lévulose ait été injecté dans une anse intestinale ou dans la saphène (à dose modérée ou à dose élevée) ;

b) Après ligature des artères hépatiques, les courbes sont modifiées dans le même sens ;

c) Elles le sont beaucoup plus nettement encore lorsque le foie est exclu par anastomose veine porte-veine rénale. La lévulosémie atteint une valeur considérable, et demeure anormalement élevée après plusieurs heures.

III. — Nous avons pu faire en outre quelques observations susceptibles d'être mises à profit dans une certaine mesure lorsque seront envisagées les épreuves cliniques d'hyperlévulosémie provoquée.

a) L'administration par la voie gastrique s'est mal prêtée à nos recherches ;

b) Les courbes de lévulosémie ne sont pas affectées lorsqu'on détermine une hyperglycémie manifeste par injections de glucose ou par dépancréatation ;

c) Lors des surcharges glucidiques répétées, les réponses des animaux tendent à s'atténuer.

Tout en se gardant d'une généralisation hâtive, on est en droit de considérer ces résultats comme étayant le test clinique de l'hyperlévulosémie provoquée, pour l'exploration de la fonction glycopexique du foie, même dans les cas de diabète. Il est aussi permis de penser que le « test au lévulose » subit présentement, du fait de la possibilité d'étude de la lévulosémie, une heureuse évolution, dont l'histoire des épreuves fonctionnelles fournit déjà bien d'autres exemples ; nous nous bornerons à évoquer la substitution du calcul de la constante uréo-sécrétoire à la recherche de la concentration maxima uréique, le remplacement de l'épreuve de glycosurie alimentaire par la mesure de l'aire d'hyperglycémie provoquée, et encore, de façon plus pertinente dans le cas présent, le perfectionnement capital que l'appréciation de la « concentration » urinaire du glucide a suffi à apporter au test de la galactosurie. L'avenir dira si l'épreuve au lévulose est appelée à bénéficier d'une semblable fortune.

APPENDICE I

DOSAGE DU LÉVULOSE DANS LE SANG

A part la méthode critiquée de Campbell et Hanna (13), utilisant un réactif phospho-molybdique puis une réoxydation par MnO_4K , celle de Harding, Nicholson et Armstrong (47) dans laquelle le lévulose, avant estimation iodométrique, est distingué du glucose par sa résistance au *Proteus vulgaris*, et celle de Scott (92) basée sur la réaction du type Pettenkofer donnée par le lévulose avec les sels biliaires, toutes les techniques employées depuis une vingtaine d'années pour le dosage du lévulose dans le sang tirent parti de deux réactions colorées décrites en 1885 par Ihl (51).

L'obtention avec ce glucide d'une coloration bleue en présence d'HCl et de diphénylamine a été mise à profit pour déterminer la lévulosémie par v. Crefeld (26), Radt (82), Corley (25), Oppel (76), Steinitz et v. Riesen (96), Patterson (78), Stewart, Scarborough et Davidson (100), (101), et tout récemment par Corcoran et Page (14).

D'autre part, la production d'une substance colorante rouge, soluble dans l'alcool, avec la résorcine en milieu chlorhydrique, dite réaction de Seliwanoff (93), est à la base des méthodes de Folin et Berglund (38), de Kronenberger et Radt (58) et de Roe (85).

C'est à cette dernière méthode que nous avons eu recours, car sa simplicité et sa rapidité, jointes à une exactitude suffisante, se prêtaient aux évaluations répétées que demandait l'établissement de nos courbes.

Il nous paraît utile d'exposer cette technique.

Réactifs nécessaires.

1° Solution à 0,1 % de résorcine dans l'alcool à 95°, se conservant deux mois ;

2° Acide chlorhydrique dilué, obtenu en ajoutant 1 volume d'eau à 5 volumes d'HCl concentré de densité 1,19 ;

3° Solution de sulfate de zinc $7 \text{ H}_2\text{O}$ à 10 %. Il doit falloir 10,8 à 11,2 cc. de soude demi-normale pour neutraliser, en présence de phtaléine, 10 cc. de cette solution ;

4° Solution demi-normale de soude ;

5° Solution étalon de lévulose à 1 %, dans l'eau saturée d'acide benzoïque. A cette solution, que Roe utilise pour préparer les étalons, nous avons substitué une solution à 1‰, que nous renouvelions assez fréquemment, et qui nous donnait cinq étalons par dilution à 1/10, 1/40, 1/80, 1/160 et 1/320, correspondant respectivement à 0,40 gr., 0,20 gr., 0,10 gr., 0,05 gr. et 0,025 gr. par litre.

Mode opératoire.

Nous avons doublé tous les volumes indiqués par Roe, pour tenir compte de la capacité des godets du colorimètre Dubosq dont nous disposions.

Deux cc. de sang, prélevés dans la seringue aussitôt après la prise de sang, sont introduits dans un tube à essai contenant 14 cc. d'eau distillée. Après les quelques minutes requises pour hémolyser, on ajoute 2 cc. de soude 0,5 N en prenant soin d'agiter, puis 2 cc. de solution zincique, on agite alors énergiquement et on filtre.

De chacun des filtrats obtenus au cours d'une épreuve, on mesure 4 cc. dans un tube à essai renfermant 4 cc. de solution de résorcine, et on ajoute 12 cc. d'HCl dilué. Lorsque la teneur de l'échantillon est supposée supérieure à l'étalon le plus riche en lévulose, on ne prélève du filtrat que 1 ou 2 cc., complétant avec de l'eau pour retrouver le volume habituel.

Cinq mélanges étalons sont préparés de la même manière avec les solutions titrées de lévulose. Après agitation, on plonge tous les tubes dans un bain-marie soigneusement réglé à 78°-80° et on les maintient à cette température pendant 8 minutes seulement. On refroidit sous un courant d'eau et on effectue les comparaisons colorimétriques en choisissant, pour chaque dosage, l'étalon convenable.

Calcul du résultat.

Il se fait à l'aide de la formule habituelle, découlant de la loi de Beer :

$$\frac{\text{Hauteur étalon} \times \text{concentration en grammes par litre correspondant à l'étalon}}{\text{Hauteur essai}} = \frac{\text{Taux du lévulose dans le sang en gr. par litre}}$$

APPENDICE II

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE QUELQUES CAS

Nous avons complété l'étude de quelques cas par des examens microscopiques (1) du foie afin de voir s'il existait une corrélation entre les troubles du métabolisme du lévulose et des lésions histologiquement décelables de cet organe.

Voici tout d'abord les observations relatives à un de nos chiens témoins (2), à courbe lévulosémique normale :

Chien 11.

Foie tout à fait normal.

Mitochondries normales très belles.

Glycogène normal, abondant.

(1) Nous devons nos recherches histologiques à la compétence et à l'extrême obligeance de Mlle Guyon, assistante au Collège de France, qui nous a fait l'amitié de s'en charger et d'en rédiger pour nous les comptes rendus.

(2) Les foies ont été fixés au Bouin et au Bouin-Allen pour l'étude de l'aspect général.

Les mitochondries ont été étudiées après fixation au liquide de Tupa (bichromate-formol-urane) et au Helly [Zenker avec formol sans acide acétique] surchromé, et colorées à l'hématoxyline au fer, et au Volkonsky.

Le glycogène a été recherché sur des pièces fixées au Bouin-Allen et au Pasteels-Léonard et incluses au dioxane, à l'aide de la réaction de Bauer (fuchsine-acide sulfureux) ; dans ce cas particulier, nous n'avons pas obtenu de bons résultats. La fixation à l'alcool absolu et la coloration au carmin de Best se sont effectuées normalement.

D'autre part, dans deux cas où des prélèvements de foie ont été faits après ligature des artères hépatiques, l'examen des coupes a donné lieu aux constatations suivantes :

Chien 19.

Un peu de surcharge graisseuse.

Mitochondries pas très belles, en grains à contours un peu diffus, gonflées surtout au niveau des espaces portes, où elles se colorent en gris et en noir par l'hématoxyline au fer.

Glycogène très beau et très abondant. Une bordure en marge des espaces portes; une autre couche assez chargée, en marge de quelques veines centro-lobulaires; mais généralement le centre du lobule est moins chargé que la périphérie et se détache en clair.

Chien 20.

Foie très altéré, montrant le début de destructions cellulaires massives. Les altérations commencent au niveau des espaces portes. D'abord, dégénérescence homogène qui, à la suite de la coloration à l'hématoxyline au fer (méthode utilisée pour les mitochondries) se révélera par une sidérophilie diffuse du protoplasma; puis phénomènes de cytolysse, avec persistance éphémère de quelques noyaux pycnotiques entourés de très peu de protoplasma en voie de désintégration (voir fig. 20).

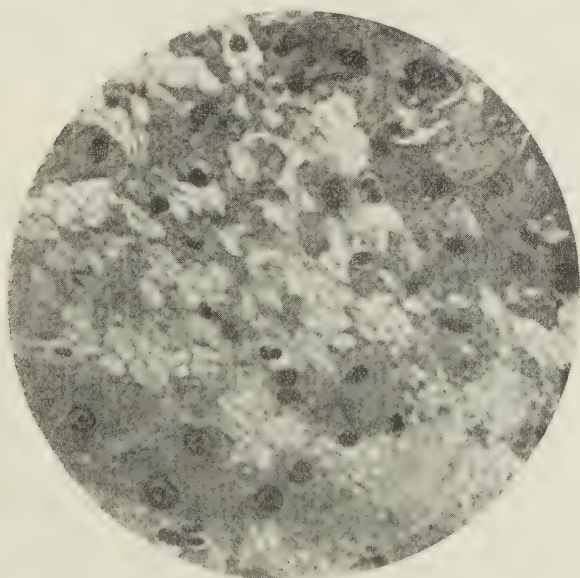


Fig. 20

Appareil mitochondrial très altéré ; sidérophilie diffuse du protoplasma ; mitochondries incolores, gonflées, en voie de dissolution.

Glycogène en très petite quantité, diffus et très peu concentré. Rien au niveau des veines centro-lobulaires ; précipitation par l'alcool absolu de quelques mottes de glycogène assez concentré au niveau de certains espaces portes où les cellules hépatiques sont en voie de cytolyse ; le glycogène se retrouve au milieu des produits de désintégration du protoplasma.

Ces deux foies ont été prélevés en fin d'expérience sur deux chiens dont les artères hépatiques avaient été liées trois heures avant le début d'une épreuve au lévulose (une première épreuve ayant été faite avant cette intervention) ; les organes avaient donc subi, au moment où ont été pratiquées les biopsies, une exclusion circulatoire partielle d'autant de 6 heures. Or, ces deux séries de dosages de lévulosémie permettent d'établir des courbes superposables. Cependant, dans les deux cas, les lésions histologiques (1) sont patentes, la figure 20 en témoigne.

Dans deux autres cas où le foie avait été intoxiqué par le sulfate d'hydrazine depuis 47 heures, les examens histologiques ont apporté les résultats suivants :

Chien 27.

Dégénérescence graisseuse intense centrée sur les veines sus-hépatiques centro-lobulaires, mais respectant assez souvent une couche de cellules autour de la veine (zone de repos permanent de Noël).

Appareil mitochondrial assez altéré, peu abondant et difficilement colorable.

Glycogène en très petite quantité ; il n'y en a plus du tout au niveau des plages de dégénérescence graisseuse accentuée ; il en subsiste encore un peu dans quelques cellules éparses dans les lobules les plus respectés.

(1) Signalons que Whipple et Sperry (114) n'ont pas constaté d'altérations histologiques du foie chez un chien dont les artères hépatiques étaient liées depuis 12 jours.

Chien 26.

Dégénérescence graisseuse très intense, centrée sur les veines sus-hépatiques centro-lobulaires (fig. 21). De plus des plages de destruction cellulaire, analogues à celles observées sur le chien 20, au niveau des espaces portes ; même dégénérescence homogène et cytoïse.

Appareil mitochondrial relativement peu altéré, en dehors des plages de destruction cellulaire ; surtout grains, pour ainsi dire aucun chondriosome (fig. 22).

Glycogène pratiquement disparu partout, sauf dans quelques rares cellules au niveau des espaces portes, où il est assez concentré.

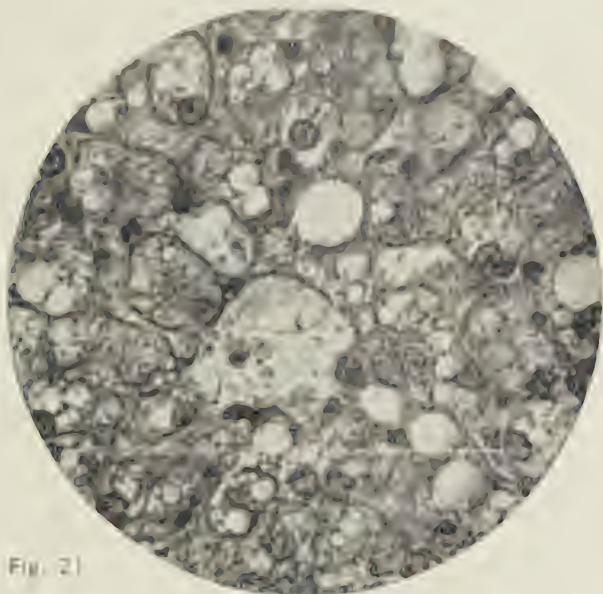


FIG. 21

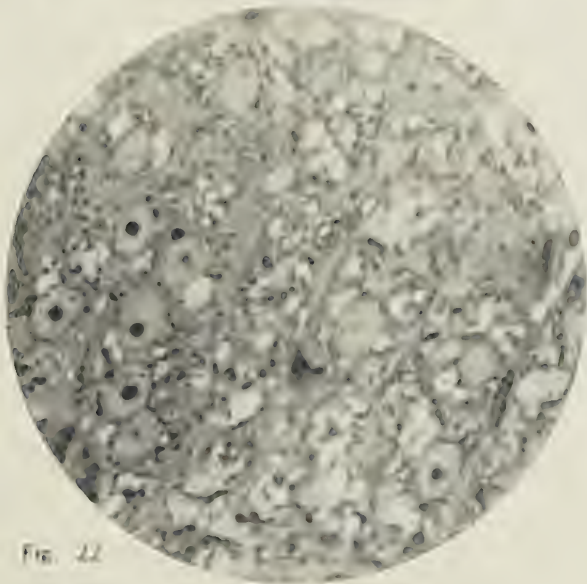


FIG. 22

Histologiquement, il s'agit de foies extrêmement altérés et dont la capacité de former du glycogène paraît avoir disparu.

Dans nos épreuves au lévulose, c'est surtout le chien 27 qui montre une grosse différence de tolérance avant et après intoxication ; chez le chien 26, l'écart entre les deux courbes est bien net, mais cependant moins marqué.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHFORD C.A. — The glycolytic mechanisms of brain. (Biochem. J., 1933, t. 27, p. 903).
2. BARRENSCHEEN H.K. — Über Glykogen und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. (Biochem. Z., 1914, t. 58, p. 277-314).
3. BASCH F. et L. POLLAK. — Über das Verhalten körperfremder Zuckerarten unter Insulinwirkung ; über den Einfluss des Insulins auf die Assimilationsgrenze verschiedener Zucker. (Arch. exp. Path. Pharm., 1927, t. 125, p. 89-101).
4. BERTRAM F. — Lävulose und Dextrose im intermediärer Stoffwechsel. (Z. ges. exp. Med., 1929, t. 64, p. 295-302).
5. BODANSKY M. — Effect of chloroform and phosphorus poisoning on carbohydrate tolerance. (J. biol. Chem., 1923, t. 58, p. 515).
6. BODANSKY M. — The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury measured by the effect on laevulose tolerance. (J. biol. Chem., 1923, p. 58, p. 799-811).
7. BOLLMAN J.L. et F.C. MANN. — The physiology of the liver. XIX. The utilization of fructose following complete removal of the liver. (Amer. J. Physiol., 1931, t. 96, p. 683-695).
8. BORISSOW P. — Über giftige Wirkung des Dibenzoyleddiamids über das Vorkommen des Allantoins im Harn. (Z. physiol. Chem., 1894, t. 19, p. 499-510).
9. BORNSTEIN A. et H. VÖLKER. — Über das Verhalten der Kohlehydrate bei Muskeldurchblütungen am Extremitätenpräparat. (Biochem. Z., 1929, t. 209, p. 103-118).
10. BURGET G.E., P. MOORE et R. LLOYD. — The relative absorption rates of dextrose and levulose. (Amer. J. Physiol., 1932, t. 101, p. 565-569).
11. BURGET G.E., P. MOORE et R. LLOYD. — Is levulose converted to dextrose in the process of absorption from the intestine? (Amer. J. Physiol., 1932, t. 101, p. 570-572).
12. BURGET G.E., P. MOORE et R. LLOYD. — Is levulose converted to dextrose by the intestinal mucosa? (Amer. J. Physiol. (Proceed.), 1932, t. 101, p. 16).

13. CAMPBELL W.R. et M.I. HANNA. — The estimation of fructose, dextrose and insulin. (J. biol. Chem., 1926, t. 69, p. 703-711).
14. CORCORAN A.C. et H.I. PAGE. — Applications of diphenylamine in the determination of levulose in biological media. I The determination of inulin. II The determination of levulose in small amounts of blood. (J. biol. Chem., 1939, t. 127, p. 601-609).
15. CORI C.F. et G.T. CORI. — Fate of sugar in the animal body. II Rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract. (J. biol. Chem., 1925, t. 66, p. 691).
16. CORI C.F. — Rate of absorption of a mixture of glucose and galactose. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1926, t. 23, p. 290).
17. CORI C.F. — The rate of glycogen formation in the liver during absorption of fructose and galactose. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1926, t. 23, p. 459-461).
18. CORI C.F. et G.T. CORI. — The influence of insulin on the tolerance for intravenously injected glucose and fructose. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1926, t. 23, p. 461-463).
19. CORI C.F. — The rate of glycogen formation in the liver of normal and insulinized rats during the absorption of glucose, fructose and galactose. (J. biol. Chem., 1926, t. 70, p. 577).
20. CORI C.F. et G.T. CORI. — The fate of sugar in the animal body. IV The tolerance of normal and insulinized rats for intravenously injected fructose and glucose. (J. biol. Chem., 1927, t. 72, p. 597-614).
21. CORI G.T. et C.F. CORI. — The fate of sugar in the animal body. VI Sugar oxydation and glycogen formation in normal and insulinized rats during the absorption of fructose. (J. biol. Chem., 1927, t. 73, p. 555-566).
22. CORI C.F. — Influence of insulin and epinephrine on the fate of sugar in the animal body. (The Harvey Lectures, 1927-1928, t. 23, p. 76).
23. CORI C.F. et G.T. CORI. — The fate of sugar in the animal body. VIII The influence of insulin on the utilization of glucose, fructose and dihydroxyacetone. (J. biol. Chem., 1928, t. 76, p. 755-795).
24. CORI C.F. et W.M. SHINE. — The conversion of hexoses and trioses to glucose in the liver of the rat. (J. biol. Chem. (Proceed.), 1936, t. 114, p. XXI).
25. CORLEY R.C. — Studies on the metabolism of levulose with a colorimetric method for its determination in blood and urine. (J. biol. Chem., 1929, t. 81, p. 81-99).
26. v. CREFELD S. — Die quantitative Bestimmung der Lävulose in kleinen Blutmengen. (Klin. Woch., 1927, t. 6, p. 697-698).
27. v. CREFELD S. et W.L. LADENIUS. — Lävulosemie und Lävulosemie bei Schwangeren, Leberkranken und Lebergesunden. (Z. klin. Med., 1928, t. 107, p. 328-352).
28. DAVIDSON J.M., W.O. KERMACK, D.M. MOWAT et C.P. STEWART. — Fructose metabolism in the intact animal. (Biochem. J., 1936, t. 30, p. 433-441).

29. DEUEL H.J. — Intermediate metabolism of fructose and galactose. (Physiol. Rev., 1937, t. 16, p. 173-216).
30. DICKENS F. et G.D. GREVILLE. — The metabolism of normal and tumour tissue. VI The conversion of fructose and glucose to lactic acid by embryonic tissues. (Biochem. J., 1932, t. 26, p. 1251-1269).
31. DICKENS F. et G.D. GREVILLE. — The metabolism of normal and tumour tissue. VII The anaerobic conversion of fructose into lactic acid by tumour and adult normal tissues. (Biochem. J., 1932, t. 26, p. 1546-1556).
32. DIERYCK J. — La traversée des monosaccharides en pathologie hépatique. (Nutrition, 1931, t. 1, p. 307-358).
33. FIESSINGER N. — Histogenèse des processus de cirrhose toxique du foie. I Technique des intoxications chroniques cirrhogènes. (C. R. Soc. Biol., 1908, t. 64, p. 597).
34. FIESSINGER N. et J. DIERYCK. — L'épreuve sucrée amphogyre. (Ann. de Méd., 1931, t. 29, p. 123).
35. FIESSINGER N., J. DIERYCK et F. THIEBAUT. — La galactosurie provoquée. Courbes d'élimination et concentration de sortie. (C. R. Soc. Biol., 1931, t. 107, p. 791).
36. de FILIPPI F. — Der Kohlenhydratstoffwechsel bei den mit Eckschen Fistel operierten Hunden. (Z. f. Biol., 1908, t. 50, p. 38-74).
37. FLETCHER J.P. et E.T. WATERS. — A study of the free sugar concentration of the liver of rats absorbing glucose and fructose and its relationship to glycogen synthesis. (Biochem. J., 1937, t. 31, p. 1830-1836).
38. FOLIN O. et H. BERGLUND. — Some new observations and interpretation with reference to transportation and interpretation, retention and excretion of carbohydrates. (J. biol. Chem., 1922, t. 51, p. 213-273).
39. FOSTER G.L. — Studies on carbohydrate metabolism. I Some comparisons of blood sugar concentration in venous and in finger blood. (J. biol. Chem., 1923, t. 55, p. 291-302).
40. GADDIE R. et C.P. STEWART. — The anaerobic breakdown of carbohydrate in the isolated ventricle of the frog. (J. of Physiol., 1934, t. 80, p. 457).
41. GASSMANN F.K. — Über die Anreicherung von Glykogen in der erkrankten Leber durch Zufuhr verschiedener Zuckerarten. (Z. ges. exp. Med., 1933, t. 88, p. 599-604).
42. GAYET R. — Titres et travaux scientifiques (Paris 1933, Masson, édit.).
43. GERARD R.W. et O. MEYERHOF. — Untersuchungen über den Stoffwechsel der Nerven. III Chemismus und Intermediärprozesse. (Biochem. Z., 1927, t. 191, p. 125).
44. GRIESBACH W. — Über die Verwertung einiger Zucker im Muskel. (Z. ges. exp. Med., 1929, t. 65, p. 172-178).
45. GRIFFITHS J.P. et E.T. WATERS. — The utilization of fructose in the mammalian organism as shown by experiments on hepatectomized and eviscerated preparations. (Amer. J. Physiol., 1936, t. 117, p. 134-141).

46. GRUBE K. — Untersuchungen über die Bildung des Glykogens in der Leber. — (Pflüger's Archiv, 1907, t. 118, p. 1-29).
47. HARDING V.J., T.F. NICHOLSON et A.R. ARMSTRONG. — Cutaneous blood sugar curves after the administration of fructose, mannose and xylose. (Biochem. J., 1933, t. 27, p. 2035-2042).
48. HÉDON E. — Sur la résorption intestinale et l'action purgative des sucres en solutions hypertoniques. (C. R. Soc. Biol., 1900, t. 52, p. 41-42).
49. HEWITT J.A. — The metabolism of carbohydrates. III The absorption of glucose, fructose and galactose from the small intestine. (Biochem. J., 1924, t. 18, p. 161-170).
50. HOHLWEG H. — Zur funktionellen Leberdiagnostik. (D. Arch. f. klin. Med., 1909, t. 97, p. 443-488).
51. IHL A. — Phenole als Reagentien für Kohlehydrate. (Chem. Ztg, 1885, t. 9, p. 231). — Über die Einwirkung von Diphenylamin auf Kohlehydrate bei Gegenwart von Alkohol, Schwefelsäure oder Salpetersäure. (Chem. Ztg, 1885, t. 9, p. 451).
52. IIDA Y. — Etude des relations existant entre la fonction hépatique et le métabolisme du lévulose; rapp. I-IV. (Jap. J. Gastroenterol., 1934, t. 6, p. 61-93).
53. ISAAC S. — Über die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der künstlich durchströmten Leber. (Z. physiol. Chem., 1914, t. 89, p. 78-90).
54. ISAAC S. — Theoretisches und klinisches zur Stellung der Lävulose im Stoffwechsel. (Med. Klinik, 1920, p. 1207-1210).
55. ISHIMORI K. — Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glykogens. (Biochem. Z., 1913, t. 48, p. 332-346).
56. JACOBSEN A.T.B. — A study of the carbohydrate tolerance in Eck fistula and hypophysectomized animals. (Amer. J. Physiol., 1920, t. 52, p. 233-247).
57. KOSTERLITZ H. — Über Glykogenbildung in der Leber ohne Insulin; zugleich ein Beitrag zur Theorie der Ersatzkohlehydrate. (Arch. exp. Path. Pharm., 1933, t. 173, p. 159-172).
58. KRONENBERGER F. et P. RADT. — Über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie nach Versuchen mit Lävulosefütterung. (Biochem. Z., 1927, t. 190, p. 161-167).
59. LAMSON P.D. et R. WING. — Blood fibrin and levulose tolerance in acute and chronic carbon tetrachloride intoxication. (J. of Pharmacol., 1926, t. 28, p. 399-408).
60. LANYI A. — Über den Milchsäuregehalt des Blutes nach Zufuhr von Lävulose. (Magyar Orvosi Arch., 1926, t. 27, p. 566-571).
61. LASTZT. — Die Phosphorylierung verschiedener Zucker durch Darmschleimhautextrakte. (Biochem. Z., 1935, t. 276, p. 44).
62. LEPINE R. et BOULUD. — Sur les sucres du sang. (C. R. Acad. Sc., 1901, t. 133, p. 138-139).
63. LOEBEL R.O. — Beiträge zur Atmung und Glykolyse tierischer Gewebe. (Biochem. Z., 1925, t. 161, p. 219-239).

54. Mac GUIGAN J. — The direct utilization of the common sugars by the tissues. (*Amer. J. Physiol.*, 1908, t. 21, p. 334).
65. Mac LEAN H. et I. SMEDLEY. — The utilization of different sugars by the normal hearts. (*J. of Physiol.*, 1913, t. 45, p. 462-469).
66. MAGEE H.E. et E. REID. — The absorption of glucose from the alimentary canal. (*J. of Physiol.*, 1932, t. 73, p. 163-183).
67. MANN F.C. et T.H. MAGATH. — Studies on the physiology of the liver. IV The effect of total removal of the liver after pan-createctomy on the blood sugar level. (*Arch. of int. Med.*, 1923, t. 31, p. 797-806).
68. MANN F.-C. — Modified physiological processus following total removal of the liver. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1925, t. 85, p. 1472).
69. MANN F.C. et J.L. BOLLMAN. — Liver function tests. (*Arch. Path. Labor. Med.*, 1926, t. 1, p. 681-710).
70. MANN F.C. et J.L. BOLLMAN. — The relation of the liver to the utilization of levulose. (*Amer. J. Physiol. (Proceed.)*, 1930, t. 93, p. 671-672).
71. MINKOWSKI O. — Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1892, t. 31, p. 85-189).
72. MOREAU F. — L'hyperlévulosémie provoquée, test d'insuffisance hépatique. (Thèse Médecine, Marseille 1939).
73. NAGANO J. — Zur Kenntniss der Resorption einfacher, im besonderen stereoisomerer Zucker im Dünndarm. (*Pflüger s Arch.*, 1902, t. 90, p. 389-404).
74. NEUBAUER E. — Ist der Unterschied im Verhalten der Glykogenbildung aus Lävulose bez. Dextrose beim Diabetes für diesen charakteristisch? (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1909, t. 61, p. 173-185).
- 74 bis. NEUKIRCH P. et P. RONA. — Beiträge zur Physiologie des isolierten Säugetierherzens. (*Pflüger s Arch.*, 1912, t. 148, p. 285-294).
75. OPPEL W. — Zur Charakteristik der alimentären glykämischen Kurve. (*Biochem. Z.*, 1929, t. 205, p. 47-62).
76. OPPEL W. — Schicksal der Fruktose in tierischen Organismus I Quantitative Bestimmung der Fruktose nach der Diphenylaminmethode. (*Biochem. Z.*, 1930, t. 229, p. 85).
77. ORSKOV S.L. — Untersuchungen über die Milchsäure-Umwandlungsvermögen der Muskeln und der Leber. (*Skand. Arch. Physiol.*, 1932, t. 63, p. 240-254).
78. PATTERSON J. — The determination of fructose in blood. (*Biochem. J.*, 1935, t. 29, p. 1398-1399).
79. PODUSCHKA R. — Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1900, t. 44, p. 59-67).
80. POHL J. — Über Allantoinausscheidung bei Intoxikationen. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1902, t. 48, p. 367-375).
81. POLONOWSKI M. — Biochimie de l'insuline. (in *Régulations hormonales, Journées médicales internationales de Paris*, 1937, p. 581-591).

82. RADT P. — Über den kolorimetrischen quantitativen Lävulosenachweis im Blute mittels der Diphenylaminmethode. (Biochem. Z., 1928, t. 98, p. 195).
83. REINHOLD J.G. et W.G. KARR. — Carbohydrate utilization. II Rate of disappearance of various carbohydrates from the blood. (J. biol. Chem., 1927, t. 72, p. 345-365).
84. RIVOIRE R., R. GAYET, A. BERMOND et F. MOREAU. — Un nouveau test de l'insuffisance hépatique. L'épreuve de la lévulosémie provoquée. (Presse médicale, 7 septembre 1938, p. 1331-1332).
85. ROE J.H. — A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine. (J. biol. Chem., 1934, t. 107, p. 15-22).
86. ROGER G.H. — (in Digestion et absorption, Paris 1910, Masson, édit., p. 238-239).
87. ROSE M.I., G. GIRAGOSINTZ et E. KIRSTEIN. — The formation of lactic acid following the administration of glucose and fructose. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1930, t. 27, p. 523).
88. ROUILLARD J. — Etudes sur l'utilisation des sucres dans l'organisme. (Thèse Médecine, Paris 1919).
89. SACHS H. — Über die Bedeutung der Leber für die Verwertung der verschiedenen Zuckerarten im Organismus. (Z. klin. Med., 1899, t. 38, p. 87-126).
90. SCHIROKAUER H. — Zur Funktionsprüfung der Leber. Die alimentäre Lävulosehyperglykämie. (Z. klin. Med., 1913, t. 78, p. 462-475).
91. SCOTT L.D. — The application of specific laevulose determinations to the laevulose tolerance test. (Brit. J. exp. Path., 1935, t. 16, p. 489-496).
92. SCOTT L.D. — A new method to the determination of fructose in blood. (Biochem. J., 1935, t. 29, p. 1012-1016).
93. SELIWANOFF T. — Notiz über eine Fruchtzuckerreaction. (Ber. Chem. Ges., 1887, t. 1, p. 181).
94. STAUB H. — Stoffwechseluntersuchungen an mit technischen Chloranil oder Chloranilprodukten leberschädigten Kaninchen. (Biochem. Z., 1926, t. 179, p. 125-143).
95. STEINBERG S.J. — Zur Frage der Assimilation der Lävulose. (Pflüger's Arch., 1927, t. 217, p. 686-695).
96. STEINITZ H. et I. v. RIESEN. — Mikrobestimmung der Fruktose im Blut. (Biochem. Z., 1932, t. 252, p. 20.-204).
97. STEINITZ H. — Intermediärer Fruktosestoffwechsel bei experimenteller Leberschädigung. (Z. exp. Med., 1932, t. 82, p. 180-190).
98. STEINITZ H. — Die Fruktosebelastung als Funktionsprüfung. (Acta Med. Scand., 1937, t. 93, p. 98-121).
99. STEINITZ H. — Die Verwendung von Saccharose zum Erkennung von Leberschäden und die Wirkung von Leberextrakten auf ihrem gestörten Abbau. (Acta Med. Scand., 1937, t. 93, p. 122-149).

100. STEWART C.P., H. SCARBOROUGH et J.N. DAVIDSON. — Laevulose tolerance test of hepatic insufficiency. (Edinb. Med. J., 1937, t. 44, p. 105-120).
101. STEWART C.P., H. SCARBOROUGH et J.N. DAVIDSON. — Some observations on the laevulose test. (Quart. J. Med., 1938, t. 7, p. 229-263).
102. STRAUSS H. — Zur Funktionsprüfung der Leber. (D. med. Woch., 1901, t. 27, p. 757-759 et 786-787).
103. THIÉBAUT F. — Epreuves biologiques dans les ictères. (Thèse médecine, Paris 1932).
104. TÖGEL O., E. BREZINA et A. DURIG. — Über die Kohlehydrat-sparende Wirkung des Alkohols. (Biochem. Z., 1913, t. 50, p. 296-345).
105. UNDERHILL F.P. et I.S. KLEINER. — The influence of hydrazine upon intermediary metabolism in the dog. (J. biol. Chem., 1908, t. 4, p. 165-178).
106. UNDERHILL F.P. — Studies on carbohydrate metabolism. I The influence of hydrazine upon the organism, with special reference to the blood sugar content. (J. biol. Chem., 1910, t. 10, p. 159-168).
107. UNDERHILL F.P. — Studies in carbohydrate metabolism. III The influence of hydrazine upon glycogen storage in the organism, and upon blood composition. (J. biol. Chem., 1910, t. 10, p. 393-394).
108. VERZAR F. — Die Rolle von Diffusion und Schleimhautaktivität bei der Resorption von verschiedenen Zuckern aus dem Darm. (Biochem. Z., 1935, t. 276, p. 17-27).
109. VOIT C. — Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. (Z. f. Biol., 1891, t. 28, p. 245-292).
110. WEINTRAUB W. et E. LAVES. — Über den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreas-Exstirpation. (Z. physiol. Chem., 1894, t. 19, p. 629-646).
111. WELLS H.G. — Pathologic anatomy of hydrazine poisoning. (J. exp. Med., 1908, t. 10, p. 457-464).
112. WERTHEIMER E. — Phloridzinwirkung auf die Zuckerresorption. (Pflüger's Arch., 1933, t. 233, p. 514-528).
113. WESTENBRINK H.G.K. — Über die Anpassung der Darmresorption an die Zusammensetzung der Nahrung. (Arch. Néerl. Physiol., 1934, t. 19, p. 563-583).
114. WHIPPLE G.W. et J.A. SPERRY. — Chloroform poisoning. Liver necrosis and repair. (Bull. Johns Hopk. Hosp., 1909, t. 20, p. 278-288).
115. WIERZUCHOWSKI M. — Intermediary carbohydrate metabolism. Influence of insulin on levulose and glucose intravenously administered. (J. biol. Chem., 1926, t. 68, p. 631-651).
116. WIERZUCHOWSKI M., M. PIESKOW et E. OWSIANY. — Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel. VI Zuckerassimilation, Phosphor und Wasserstoffwechsel bei intravenöser Dauerinjektion der Glykose, Fruktose und Galaktose. (Biochem. Z., 1931, t. 230, p. 146).
117. WIERZUCHOWSKI M. et M. LANIEWSKI. — Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel. VII Milchsäureproduktion bei intravenöser

- Dauerinjektion der Glykose, Fructose und Galaktose. (Biochem. Z., 1931, t. 230, p. 173-186).
118. WIERZUCHOWSKI M. et F. SEKURACKI. — Deuxième type de formation d'acide lactique dans l'organisme par combustion des hexoses, accompagnée d'action dynamique spécifique : fructose. (C. R. Soc. Biol., 1934, t. 117, p. 919).
 119. WIERZUCHOWSKI M. et H. FISZEL. — L'assimilation sélective pour les organes du fructose introduit dans la circulation à vitesse constante ; expériences de contrôle. (C. R. Soc. Biol., 1934, t. 117, p. 1022-1025).
 120. WIERZUCHOWSKI M. et F. SEKURACKI. — Spaltungen, Oxydations, und Energie-Umsatz beim Hunde. II Organ-Quellen und Mündungen der Milchsäure während der Umsetzung der Fruktose, auf Grunde der Kontrollversuche mit Inosit, Acetaldehyd und Natriumlaktat. (Biochem. Z., 1935, t. 276, p. 112).
 121. WIERZUCHOWSKI M. et H. FISZEL. — Assimilation intra-veineuse des hexoses au cours de la narcose provoquée par l'amytal. (C. R. Soc. Biol., 1935, t. 117, p. 915).
 122. WIERZUCHOWSKI M. et H. FISZEL. — Sur l'interférence de la fructolyse hépatique et de la glycogénolyse adrénalinique chez un chien normal aux trois niveaux d'assimilation. (C. R. Soc. Biol., 1925, t. 119, p. 661).
 123. WIERZUCHOWSKI M. et H. FISZEL. — Influence de l'adrénaline sur l'utilisation du fructose introduit à vitesse constante dans la circulation aux trois niveaux d'assimilation. (C. R. Soc. Biol., 1935, t. 120, p. 377-380).
 124. WIERZUCHOWSKI M. et H. FISZEL. — Spaltungen, Oxydations, und Energieumsatz beim Hunde. IV Absorption der Fruktose durch die Organe des Hundes in vivo. (Biochem. Z., 1936, t. 283, p. 30-44).
 125. WILBRANDT W. et L. LASTZT. — Untersuchungen über die Ursachen der selektiven Resorption der Zucker aus dem Darm. (Biochem. Z., 1933, t. 259, p. 398).
 126. WISLICKI L. — Das Verhalten des Blutzuckers nach intravenöser Traubenzuckerinjektion. Beitrag zur Diagnose des Diabetes mellitus. (D. med. Woch., 1928, p. 1831-1832).
 127. WOODYATT R.T., W.D. SANSUM et R.M. WILDER. — Prolonged and accurately timed intravenous injections of sugars. (J. Amer. Med. Assoc., 1915, t. 65, p. 2067-2070).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
Chapitre I. — Recherches expérimentales antérieures sur le rôle du foie dans le métabolisme du lévulose.....	5
I. Recherches sur la glycogénogenèse hépatique à partir du lévulose	6
II. Réalisation chez l'animal d'épreuves de tolérance au lévu- iose	7
III. Constatation expérimentale de la transformation par le foie de lévulose en glucose.....	9
IV. Travaux concernant certaines relations, avec intervention du foie, entre le lévulose et l'acide lactique.....	10
Chapitre II. — Intervention de facteurs extra-hépatiques dans le métabolisme du lévulose.....	12
1° Estomac	12
2° Intestin	13
3° Pancréas et insuline	15
4° Autres glandes endocrines.....	16
5° Tissus et organes divers.....	17
6° Reins	19
Chapitre III. — Recherches personnelles	21
I. Introduction dans le tube digestif.....	23
A) Ingestion	23
B) Injection dans une anse duodénale.....	24
1° Chiens témoins	25
2° Chiens à foie lésé :	27
a) par l'hydrazine	27
b) par ligature des artères hépatiques.....	29

	Pages
II. Introduction dans la circulation générale.....	31
A) Injection dans la saphène d'une dose modérée.....	32
1° Chiens témoins	32
2° Chiens à foie lésé :	35
a) par l'hydrazine	35
b) par ligature des artères hépatiques.....	37
3° Chiens à foie exclu par anastomose porto-rénale..	39
B) Injection dans la saphène d'une dose élevée.....	44
1° Chiens témoins	44
2° Chiens à foie lésé par l'hydrazine.....	44
3° Chien à foie exclu par anastomose porto-rénale....	48
III. Influence de quelques facteurs sur l'évolution de la lévulosemie	49
1° Mode d'administration du glucide.....	49
2° Valeur de la glycémie.....	51
3° Influence du système nerveux.....	54
4° Influence de la répétition des surcharges.....	57
CONCLUSIONS	60
Appendice I. — Dosage du lévulose dans le sang.....	63
Appendice II. — Etude histologique de quelques cas.....	66
BIBLIOGRAPHIE	71

